

UNIVERSITÉ CLAUDE-BERNARD - LYON
- MÉDECINE -
U. E. R. SUD-OUEST

Année 1972 - N°

LA TRIPLOÏDIE CHEZ L'ENFANT

Essai d'explication du pseudo-hermaphrodisme mâle.

**A propos d'une observation de triploïdie en mosaïque
46, XX / 69, XXY.**

Service du Professeur JEUNE.

THÈSE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 26 Juin 1972

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

André CHAMBON

né le 6 Août 1944

à LYON 6° (Rhône)

UNIVERSITÉ CLAUDE-BERNARD - LYON
- MÉDECINE -
U. E. R. SUD-OUEST

Année 1972 - N°

LA TRIPLOÏDIE CHEZ L'ENFANT

Essai d'explication du pseudo-hermaphrodisme mâle.

**A propos d'une observation de triploïdie en mosaïque
46, XX / 69, XXY.**

Service du Professeur JEUNE.

THÈSE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 26 Juin 1972

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

André CHAMBON

né le 6 Août 1944

à LYON 6° (Rhône)

Digitized by the Internet Archive
in 2026



https://archive.org/details/IA41552613_0017

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD

- Président de l'Université : J. BOIDIN
- Premier Vice-Président : R. TOURAINE

Secrétaire Général : M. IZAUTE

Unité d'Enseignement et de Recherche de l'Université Médecine

Grange Blanche - Directeur : Professeur D. GERMAIN
Alexis Carrel - Directeur : Professeur C. GIROD
Sud-Ouest - Directeur : Professeur F. TOLOT
Lyon Nord - Directeur : Professeur A. BERTOYE

Biologie humaine - Directeur : Docteur R. CZYBA (Maître de Conférences
Agrégé)

Techniques de Réadaptation - Directeur : Professeur P. MOUNIER-KUHN

Sciences pharmaceutiques - Directeur : M. CARRAZ (Maître de Conférences
Agrégé)

Sciences odontologiques - Directeur : Docteur R. VINCENT

Institut Régional d'Education Physique et Sportive - Directeur :
Professeur R. GUILLET

Mathématiques - Directeur : Doyen BRACONNIER

Physique - Directeur : Professeur DUPAY

Chimie et Biochimie - Directeur : Professeur GAUTHERON

Sciences de la nature - Directeur : Professeur L. DAVID

Biodynamique et psychopédagogie - Directeur : Professeur J. CHANEL

Institut Universitaire de Technologie n° 1 - Directeur:Professeur L. FEUVRAIS

Institut Universitaire de Technologie n° 2 - Directeur:Professeur GALLET,
Directeur ENSAM

Observatoire - Directeur : Professeur J.H. BIGAY

Physique nucléaire - Directeur : Professeur A. SARRAZIN

UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD

U.E.R. LYON SUD-OUEST

=====

Liste du personnel enseignant de l'Unité

Professeurs titulaires, professeurs à titre personnel

M. BRUN Jacques	clinique pneumo-phtisiologique
M. GIRARD Paul	clinique neuro-psychiatrique et d'hygiène mentale
M. GUILLEMIN Georges	clinique chirurgicale
M. LATARJET Michel	clinique chirurgicale
M. NOTTER Armand	gynécologie obstétrique
M. PLAUCHU Marcel	endocrinologie et médecine interne
M. ROBERT Jacques	chaire de génétique médicale
M. TOLOT François	médecine interne - médecine du travail
M. VACHON Alphonse	clinique médicale - maladies app. digestif
M. VINCENT Daniel	chaire de biochimie appliquée

Professeurs sans chaire

M. COLOMB Daniel	dermatologie
M. MORET Robert	biophysique
M. NORMAND Jean	cardiologie
M. PINET Edouard	radiologie
M. VIALLIER-RAYNARD J.	bactériologie - virologie

Maîtres de conférences agrégé

M. ARCHIMBAUD Jean-Pierre	Urologie
Mme BONNET Mireille	Ophtalmologie
MM. BOUVIER Maurice	Rhumatologie
BRAILLON Georges	Anatomie
BERTRAND Jean-Louis	Maladies infectieuses
CABANAC Michel	Physiologie
CROISILLE Marc	Radiologie
DUBOIS Paul	Histologie
GILLY Robert	Pédiatrie
HAGUENAUER Jean-Paul	O.R.L.
JEANNEROD Marc	Médecine expérimentale
JOUVENCEAUX André	Hémobiologie
LAIR Jacques	Stomatologie
LAPRAS Claude	Neuro-chirurgie
LEVRAT Roger	Médecine interne
LOMBARD-PLATET Roger	Sémiologie chirurgicale
LOUISOT Pierre	Biochimie
MICHEL Albert	Anesthésiologie
MOLLARD Pierre	Chirurgie infantile
PALIARD Pierre	Sémiologie médicale
PERRIN-FAYOLLE Max	Pneumo-phtisiologie
REBOUILLAT Jacques	Chirurgie générale
REVILLARD Jean-Pierre	Néphrologie
RIFFAT Georges	Hygiène
ROCHET Michel	Anatomie Pathologique
ROMAGNY Gabriel	Pédiatrie
SITE Jean	Mathématiques-statistiques-informatique
TERMET Hubert	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
TETE Roger	Médecine interne

Examineurs de la Thèse :

Président : Monsieur le Professeur M. JEUNE

Assesseeurs : Monsieur le Professeur J.M. ROBERT
Monsieur le Professeur J. NORMAND
Monsieur le Professeur Agrégé J. THOULON
Madame le Docteur Colette LAURENT

A MA FEMME,

A MON PERE,

qui m'a engagé dans la voie médicale et qui m'a encouragé dans la poursuite de mes études.

Que ce travail soit la marque de ma reconnaissance et de mon affection.

A MA MERE,

en témoignage de ma profonde tendresse.

A MES BEAUX PARENTS,

qui m'ont accueilli comme un fils.

A TOUTE MA FAMILLE,

A MES AMIS.

A NOTRE PRESIDENT DE THESE,

Monsieur Le Professeur M. JEUNE

*Nous le remercions de nous avoir confié
l'observation de cette enfant ainsi que
le sujet de thèse.*

*Il a bien voulu nous faire l'honneur de
présider notre Jury.*

*Nous tenons à lui exprimer notre recon-
naissance et notre profond respect.*

A NOS JUGES,

Monsieur le Professeur J.M. ROBERT,

Nous le remercions vivement d'avoir bien voulu faire partie de notre Jury.

Nous avons apprécié son accueil ; en effet il nous a ouvert sa bibliothèque dans laquelle nous y avons trouvé des documents indispensables à la rédaction de ce travail.

Monsieur le Professeur J. NORMAND,

Au cours d'un long stage dans son service, nous avons pu apprécier la clarté et la précision de son enseignement ainsi que sa rigueur d'interniste ; nous tenons à le remercier d'avoir bien voulu être membre de notre Jury.

Monsieur le Professeur Agrégé J. THOULON,

Nous regrettons de ne pas avoir travaillé à ses côtés.

Nous lui témoignons une profonde gratitude d'avoir accepté d'être notre juge.

Madame le Docteur Colette LAURENT,

Elle nous a prodigué encouragements et conseils dans toutes nos recherches cytogénétiques et d'endocrinologie sexuelle, en nous faisant profiter de sa grande expérience en cytogénétique.

De plus elle nous a accueilli avec une très grande cordialité.

Nous tenons à la remercier tout particulièrement et à lui témoigner notre très vive reconnaissance.

A Monsieur le Docteur Michel DAVID,

Il nous a permis de mener à bien l'ensemble de ce travail, en nous aidant largement, par sa précision et sa fermeté.

Que ce travail soit pour lui le témoignage d'une profonde reconnaissance et d'une très respectueuse amitié de longue date.

A Madame le Docteur A. NIVELON,

Nous lui sommes très reconnaissant de son aide dans l'étude des dermatoglyphes de ces enfants.

A Monsieur le Professeur L.S. PENROSE,

Nous avons été honoré de nombreuses communications personnelles.

Nous lui témoignons une profonde gratitude.

*A Messieurs les Docteurs J.A. BOOK, J. LEISTI,
A Madame le Docteur U. MITTWOCH,*

Ils ont témoigné leur intérêt pour notre travail en nous honorant de plusieurs communications personnelles.

Nous les remercions chaleureusement.

A Monsieur le Professeur J. BERTRAND,

Nous lui exprimons notre reconnaissance pour les conseils qu'il nous a prodigués dans l'exploration métabolique de notre observation.

A Monsieur le Docteur H. GABRIEL,

Il nous a aidé dans nos recherches sur l'étude histologique des placentas de la triploïdie et sur les môles hydatiformes.

Nous le remercions très respectueusement.

A nos Maitres d'internat de l'hôpital de VIENNE

Monsieur le Docteur E. GRANDCLEMENT

Monsieur le Docteur J. VIBERT

A nos Maitres d'internat de l'hôpital
Saint Joseph (LYON)

Monsieur le Docteur P. VERRIERE.

I N T R O D U C T I O N

Une cellule est dite triploïde quand le nombre de chromosomes qu'elle possède est égal à trois fois le nombre haploïde normal.

Chez l'homme, les cellules somatiques sont normalement diploïdes avec 46 chromosomes ($n = 23$) ; dans la triploïdie, les cellules ont 69 chromosomes.

...

BOOK (16) en 1960 et PENROSE (88) en 1961 rapportent les premiers cas de triploïdie humaine.

Actuellement, la triploïdie est observée dans trois conditions :

- Les produits d'avortements spontanés,
- Chez des prématurés polymalformés, décédant au bout de quelques heures et ayant une triploïdie complète,
- Chez des enfants vivants porteurs d'une mosaïque diploïde-triploïde.

A l'occasion de la découverte d'une observation de mosaïque diploïde-triploïde, dans le Service du Professeur JEUNE, nous avons recherché les différents cas rapportés dans la Littérature.

Le chapitre I concerne l'observation de cette enfant présentant une mosaïque diploïde-triploïde.

Le chapitre II contient les observations de triploïdie colligées dans la Littérature.

- . Dans un premier temps, nous présentons les triploïdies en mosaïque classées suivant le caryotype : 46,XX/69,XXY ; 46,XY/69,XXY ; 48,XXY,Y/71,XXXYY ; 46,XX/69,XXX.
- . Dans un deuxième temps, les triploïdies complètes sont rapportées suivant le caryotype : 69,XXY ; 69,XXX.

Le chapitre III comporte un essai de description du syndrome clinique de la triploïdie :

- . triploïdie complète,
- . triploïdie en mosaïque.

Le chapitre IV rassemble deux études distinctes qui sont des mises au point sur différents aspects de la triploïdie :

I/ Bilan des différentes recherches cytogénétiques dans la triploïdie

II/ Essai d'explication de la triploïdie.

Le chapitre V résume diverses tentatives d'explication du pseudo-hermaphrodisme mâle observé au cours de la triploïdie.

Le chapitre VI traite de l'étude du placenta de la triploïdie.

Chapitre 1

OBSERVATION PERSONNELLE : TRIPLOÏDIE 46,XX/69,XXY

I. - ANTECEDENTS

1) Antécédents héréditaires, âge des parents :

- père : 24 ans, en bonne santé apparente.
 - mère : 23 ans, elle a un goître depuis l'âge de 15 ans.
C'est la première grossesse.
- Les parents ne sont pas consanguins.

2) Déroulement de la grossesse :

La grossesse a été perturbée : névralgies et sciatiques au 6ème mois traitée par de l'amidopyrine. Elle n'a pas eu de traitement hormonal pendant la grossesse, mais a eu un peu de solution de Lugol en traitement de son goître pendant quinze jours au 7ème mois de la grossesse.

Au 6ème mois elle a présenté une albuminurie à 0,15 g/l ; lors de l'accouchement, l'albuminurie variait entre 3 et 4 g/l.

3) Circonstances de l'accouchement (6.9.1966) :

Terme dépassé de 6 jours ; présentation du sommet;circulaire du cordon ; liquide méconial ; durée du travail : 3h30.

Détresse respiratoire néo-natale ; désobstruction pharyngo-nasale ; oxygénothérapie ; polypnée ; cyanose modérée de l'enfant.

Le placenta est très anormal, pesant 1100 g et d'aspect "dégénéré". La biopsie montre de nombreuses villosités placentaires paraissant âgées de moins de trois mois, dont certaines ont une nécrose d'origine vasculaire aboutissant à une hyalinisation.

4) Etat à la naissance :

L'enfant est hospitalisé dans le service du Professeur JEUNE, Hôpital Debrousse (LYON - 69) pour un état de détresse respiratoire (polypnée, cyanose, hypotonie musculaire et aspect radiologique d'inhalation amniotique) et pour une ambiguïté sexuelle, à l'âge de 36 heures.

L'état respiratoire s'améliore peu à peu.

5) Evolution clinique ultérieure :

- La croissance au fil des années se situe dans la deuxième déviation standard au dessous de la normale.
- Le développement psycho-moteur est retardé (QD : 50).
- Surviennent alors des crises convulsives rattachées au début à une comitialité puis à des accidents hypoglycémiques sévères.
- Des épisodes d'infections urinaires font découvrir une malformation rénale (reflux vésico-urétéral).
- Au cours des hospitalisations successives, les explorations fonctionnelles métaboliques sont entreprises ainsi que différents caryotypes. Les caryotypes pratiqués à partir des fibroblastes montrent l'existence d'une triploïdie en mosaïque : 46,XX/69,XXY.

II. - DESCRIPTION CLINIQUE

1) Anomalies génitales

- Les constatations faites à la naissance sont les suivantes : clitoris hypertrophié avec repli préputial très développé ; sur ce clitoris, il y a un sillon médian, mais pas d'orifice ; sous le clitoris il y a un orifice unique en forme de petit entonnoir à 1,5 cm en arrière du clitoris. (photo n° 1).

Les grandes lèvres sont très développées, plissées et partiellement fusionnées en arrière (Type III de PRADER). On note un aspect très asymétrique de ces grandes lèvres ; en effet la gauche est plus développée que la droite.

Une gonade de la taille d'un gros pois est perçue dans la

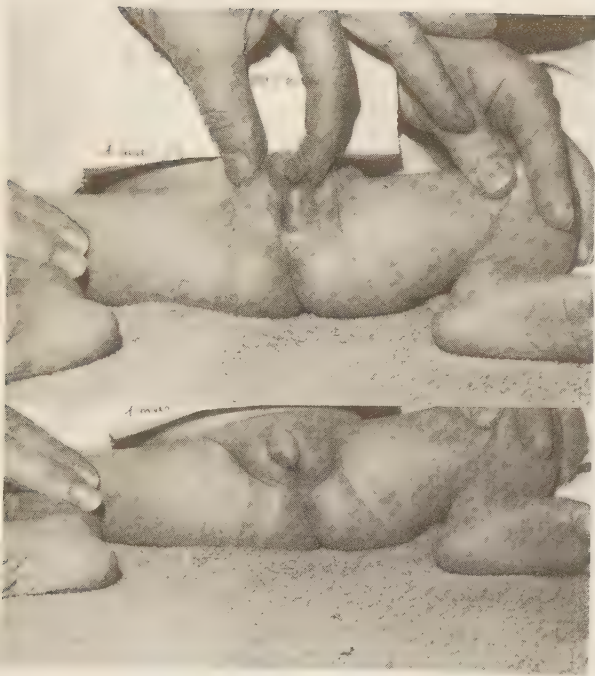


Fig. 1 : Organes génitaux externes



Fig. 2 : Génitographie (profil)

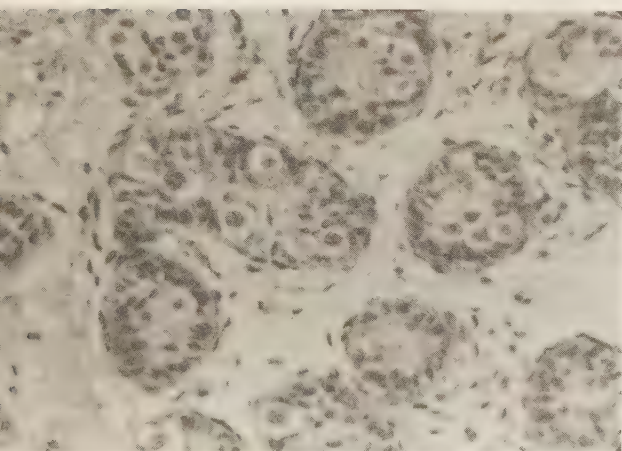


Fig. 3 : Aspect histologique du testicule
de notre observation



grande lèvre gauche. Une deuxième gonade d'une taille légèrement inférieure est perçue à l'orifice inguinal droit.

- La génitographie : l'injection du produit de contraste dans l'orifice unique, montre une bifurcation du conduit après 1 cm, et un sinus urogénital dans lequel aboutit l'urêthre. La cavité utérine est bien visualisée. Il existe deux trompes visibles sur le cliché de profil (photo n° 2' et 2').
- A l'âge de 7 mois, on pratique une laparotomie exploratrice (Dr. MOLLARD). L'ouverture du péritoine confirme la présence d'un utérus avec ses deux trompes.

A droite, on note l'existence d'une gonade de 1 cm de diamètre, ronde, lisse, et rosée d'aspect testiculaire. Il n'y a ni vaginale, ni épидидyme. La biopsie avec examen extemporané confirme la nature testiculaire de cette gonade qui est enlevée. Le tractus qui relie cette gonade à l'utérus est une trompe, mais elle n'a ni frange ni pavillon.

A gauche, on découvre la gonade près d'une trompe dans un sac herniaire. Cette masse est bilobée. On pratique une biopsie aux deux pôles de la gonade, qui confirme la présence de tissu testiculaire dans un stroma plus dense. Cette gonade est réintégrée dans l'abdomen.

- Examen anatomo-pathologique (Mme le Dr. GILLY) :
gonade droite : testicule, fragment constitué par du tissu testiculaire dont les tubes sont d'apparence normale, sans lumière visible, bordés de cellules indifférenciées dans un conjonctif lâche, sans cellule de Leydig visible. (photo n° 3).
gonade gauche : les tubes ont un aspect superposable à ceux de la gonade droite. Il n'a pas été vu de tissu ovarien.
- Nouvelle intervention six mois plus tard, à l'âge de 13 mois : enfouissement du clitoris et périnéoplastie (Dr. MOLLARD). On sépare ainsi le méat uréthral et l'orifice de la cavité génitale. Plus tard l'aspect morphologique des organes génitaux externes est jugé très satisfaisant.

2) Anomalies urinaires

- Par examen systématique, on trouve à l'urographie intra-veineuse un rein double du côté gauche, à l'âge de 1 mois. L'enfant fait de temps à autre des clochers fébriles reliés à une infection urinaire prouvée par une leucocyturie/minute élevée, bactériurie importante avec protéinurie.

- A l'âge de 4 ans, urographie intra-veineuse et cystographie montrent une duplicité pyélo-urétérale gauche et un énorme reflux vésico-urétéral gauche.
- Une opération anti-reflux par réimplantation dans la vessie est alors effectuée (Dr. MOLLARD). Les résultats sont très satisfaisants : urographie intra-veineuse et cystographie montrent la disparition du reflux.
- Il est nécessaire de poursuivre les antiseptiques urinaires pour éviter la récurrence de l'infection.

3) Anomalies morphologiques

- Le crâne est déformé : on note une scaphocéphalie avec saillie frontale, un discret hypertélorisme (espace intercaronculaire de 3 cm à l'âge de 4 ans 1/2), un nez élargi avec une ensellure prononcée.
- Il existe une hétérochromie irienne bilatérale. Au niveau de l'oeil droit, on note un triangle gris bleu qui s'étend entre 1h et 2h et un autre entre 7h et 8h. Au niveau de l'oeil gauche, le triangle gris bleu s'étend de 8h à 11h. Des deux côtés le reste de l'iris est brun (constatation du Dr. TAVERNIER). Il n'y a pas d'œdème au fond d'oeil.
- La bouche est normale ; le palais est ogival ; les dents sont mal formées.
Il n'y a pas de retard d'apparition des premières dents mais à l'âge de 4 ans on note une malformation de l'arcade supérieure. La denture est d'aspect dystrophique. L'émail revêt une coloration terne et grise évoquant une dyscalcification. En outre l'évolution des dents sur l'arcade situera l'enfant à un niveau inférieur au niveau normal, comme s'il existait un défaut d'ensemble de la dentition.
6 mois plus tard, la denture était dans un état de délabrement important. Radiologiquement ces atteintes ne sont pas pénétrantes. Il n'y a pas de foyer infectieux péri-dentaire chronique. De plus le stade de calcification des germes dentaires définitifs est en retard par rapport au stade normal à cet âge. On peut chiffrer le stade de calcification à un âge voisin de 3 ans $\pm$ 6 mois.

Enfin il y a une dysharmonie dento-maxillaire du type incompétence labiale et dentaire antérieure, par anomalie de position de la langue (déglutition du type lingual et succion de la langue).

A l'âge de 5 ans, les dégâts ne cessent de s'accroître. Il y a une abrasion complète des incisives supérieures (les dents sont noires). (Constatations faites par le Dr. AJACQUES).

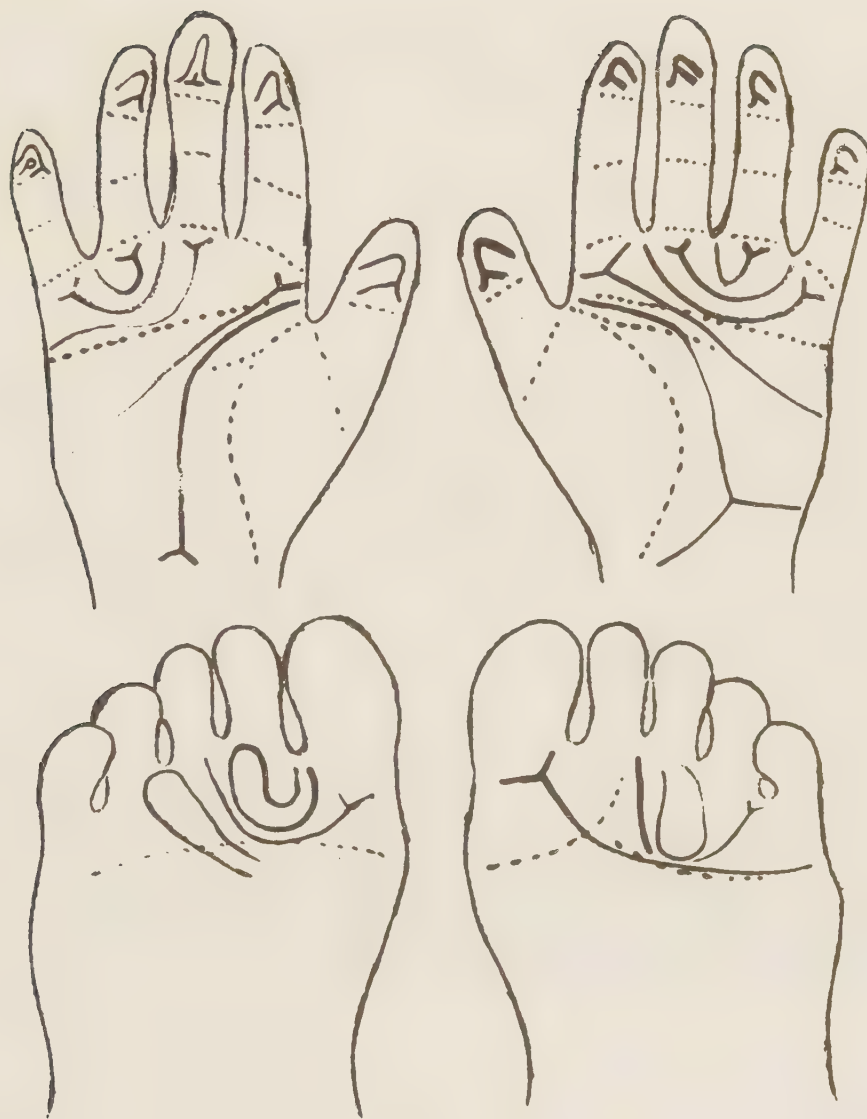


Fig. 4 : Dermatoglyphes
(Madame le Dr NIVELON)

- Autres constatations :

- . Le pouce est en position proximale des deux côtés.
- . On note l'existence d'une syndactylie partielle bilatérale des orteils II et III à leur base.
- . Apparition vers l'âge de 4 ans d'un angiome plan du sacrum.

- Etude des dermatoglyphes : (Mme le Dr. A. NIVELON) (photo n° 4).

PAUMES

Triradius axial		sa LPP	Triradii/s digitaux	IC	Pelotes
D	t'	13	a4 b7 c9 d11	31	9
G	t	13	a4 b5 c7 d9	25	9

Nb de triradii : 10

Nb de boucles : 2

Plis de flexion { D pseudo P.P.U.
 { G pseudo P.P.U.

DOIGTS

	D r o i t s					G a u c h e s				
	I	II	III	IV	V	I	II	III	IV	V
Figures	Lu	Lu	Lu	Lu	Lu	Lu	Lu	At	Lu	Lu

Nb de triradii : 9

SOLES

Aire hallucale		II	III	IV
D	Af	/	Ld	/
G	Wd	/	Lp	/

En conclusion, les paumes sont sensiblement normales, au niveau des doigts les figures sont très pauvres ; on note un pseudo-pli palmaire unique bilatéral.

4) Croissance staturo-pondérale

Age	Taille	Poids	Périmètre crânien
A la naissance	45 cm	2 300 g	34,5 cm
4 mois	55 cm	4 350 g	41,5 cm
7 mois	61 cm	6 250 g	43,5 cm
13 mois	68 cm	7 560 g	45 cm
22 mois	77 cm	9 430 g	46 cm
2 ans 10 mois	84 cm	11 740 g	-
4 ans	89 cm	13 400 g	48 cm
4 ans 4 mois	91 cm	12 900 g	-
4 ans 9 mois	91,5 cm	15 400 g	-
5 ans	96 cm	15 300 g	49,5 cm

A l'âge de 4 ans et 4 mois, on établit un traitement par l'hydrocortisone à la dose de 10 mg/24 h, pour traiter les épisodes d'hypoglycémie.

A l'âge de 4 ans et 9 mois, on réduit la dose d'hydrocortisone à 7,5 mg.

Le traitement par l'hydrocortisone a d'abord transitoirement freiné la croissance. La courbe de croissance s'est redressée lorsque la

dose d'hydrocortisone a été passée de 10 à 7,5 mg/24 h. L'enfant présente un retard staturo-pondéral certain qui se situe dans la deuxième déviation standard au dessous de la moyenne.

- Age osseux (Dr SEMPE)

Avant l'établissement de la corticothérapie, à l'âge de 4 ans et 1 mois, l'âge osseux retenu était de 29 mois ; à l'âge de 4 ans et 9 mois, sous corticothérapie, l'âge osseux était de 35 mois.

Il y a donc un retard très net de l'âge osseux (détermination de l'âge osseux selon les méthodes d'Acheson, Tanner et les données de l'Atlas Greulich et Pyle).

5) Asymétrie corporelle

On a constaté à la naissance une asymétrie des organes génitaux externes due à la présence dans les lèvres de gonades de tailles différentes. La gonade de droite a une taille inférieure à celle de gauche.

A l'âge de 1 an, on note une hypotonie, une diminution de la force musculaire de la jambe gauche.

A l'âge de 5 ans, une petite asymétrie corporelle a été constatée au niveau du visage (commissures labiales et nez). Le mollet gauche a un périmètre inférieur de 1 cm à celui du mollet droit. Le pied gauche a une longueur inférieure de 1 cm à celui du pied droit.

6) Développement psycho-moteur et état neurologique

Après la souffrance néo-natale assez importante, l'état neurologique de l'enfant s'est amélioré peu à peu.

- Les tests :

Le niveau psycho-moteur de l'enfant est alors régulièrement étudié par le même observateur (Dr MAER).

- . A 4 mois son niveau psycho-moteur se situe autour de 2 mois.
- . A 7 mois, elle ne se tient pas assise, son Q.D. est à 75-80.
- . A 15 mois, elle se tient debout avec appui ; son niveau psycho-moteur est à 8 mois.
- . A 2 ans, elle ne parle pratiquement pas. Son niveau psycho-moteur est de 12-14 mois. Q.D. = 40.
- . A 4 ans, le niveau global donné par les tests de Borel-Maisonny, se situe autour de 2 ans - 2 ans 1/2. Q.D. = 50. Elle ne parle

pas, elle marche un peu.

- . A 5 ans, l'enfant reste très en retard sur le plan psycho-moteur, mais elle marche bien toute seule, dit quelques mots, mais ne fait pas de phrase.

- Les convulsions :

- . Des convulsions sont apparues parallèlement à la dégradation de l'état psycho-moteur. La première crise convulsive est survenue à l'âge de 3 mois, le matin et sans fièvre. La crise céda sans traitement. L'électro-encéphalogramme pratiqué quelques jours après montre un rythme un peu lent pour l'âge dans les deux régions occipitales et un aplatissement relatif faible dans la région moyenne de l'hémisphère droit. Il n'existe en tous cas aucun signe paroxystique.

Les examens (glycémie, calcémie, fond d'oeil, ponction lombaire) sont normaux.

- . A l'âge de 4 mois, un nouvel électro-encéphalogramme est normal.
- . A l'âge de 6 mois, l'enfant fait une nouvelle crise convulsive traitée par phénobarbital ; par ailleurs elle présente de temps à autre des tremblements des membres supérieurs.
A noter que ces crises se déroulent en dehors de tout milieu hospitalier.
- . Un nouvel E.E.G. pratiqué alors montre un rythme de fond extrêmement ralenti et de nombreuses décharges épileptogènes d'expression diffuse (Dr LANTERNIER).
L'enfant reçoit 10 cg de phénobarbital/24 h.
La comitialité est expliquée par la souffrance néo-natale.
- . Cependant les crises convulsives se répètent environ tous les mois malgré le phénobarbital et l'E.E.G. montre un tracé autant perturbé. Lors d'un séjour de deux mois dans le service, l'enfant ne fait pas de crise convulsive. L'examen neurologique est entièrement négatif. La dose de phénobarbital est alors descendue à 6 cg.
- . L'enfant fait de nouvelles crises convulsives à l'âge de 20 mois. Les E.E.G. restent perturbés (rythme de fond anormal, trop ample, lent et entrecoupé de décharges irritatives bilatérales).

- L'hypoglycémie :

- . En septembre 1969, elle a présenté une crise convulsive, un matin au réveil, suivie d'un coma qui motive son hospitalisation à l'hôpital du Puy (Haute Loire) : service de Pédiatrie du Docteur ROUCHON.

On constate alors pour la première fois une hypoglycémie grave (0,04 g/l) qui a cédé à l'injection de sérum glucosé hypertonique. L'analyse des urines n'a pas montré d'acétone. L'enfant avait présenté dans les deux jours précédents une diarrhée pour laquelle elle avait été mise à une diète relative (soupe de riz - carottes).

- . Ainsi l'enfant a eu 9 épisodes convulsifs depuis la naissance.
- . A l'âge de 4 ans en 1970, lors d'une hospitalisation dans le service du Professeur JEUNE, l'enfant fait un coma hypoglycémique. Elle se réveille après injection de 20 cc de sérum glucosé hypertonique. La glucosémie lors du coma était à 0,10 g/l ; l'acétonurie est alors présente.
- . Au cours du test au Métopiron (administration du Métopiron durant deux jours), l'enfant a quelques mouvements convulsifs ; la glycémie est alors à 0,25 g/l.
- . Cependant, le test au Métopiron, le test au Synacthène retard, le test à la Lysine Vasopressine sont normaux. On exclut une insuffisance surrénale. (Les méthodes sont précisées plus loin).
- . Le test à la L Leucine est normal.
- . L'épreuve à la Tolbutamide donne lieu à un malaise hypoglycémique, à type de convulsions à la quinzième minute, la glycémie étant à 0,16 g/l. Cependant la réponse insulínique est normale : insulínémie à 21 micro-unités / ml, lors du malaise ; l'insulínémie a été au maximum à la deuxième minute à 36 micro-unités / ml. Il y a donc une hypersensibilité à l'insuline endogène.
- . Les crises convulsives sont mises sur le compte de l'hypoglycémie.
- . 48 heures après les différents examens l'enfant présente à nouveau des crises convulsives suivies d'un coma hypoglycémique.
- . L'hyperglycémie provoquée par voie orale montre une hypoglycémie secondaire assez importante, elle est considérée comme normale.
- . L'épreuve de charge en insuline à 1/10 d'unité/kg entraîne un malaise à la trentième minute (glycémie à 0,22 g/l - injection de sérum glucosé hypertonique) ; les prélèvements pour dosage de la glycémie, hormone de croissance (G.H.), corticoïdes plasmatiques sont poursuivis. On fait le dosage des catécholamines urinaires.
- . L'épreuve au Glucagon est réalisée après douze heures de jeûne ; la réponse hyperglycémique est excellente.

- . La charge en fructose élève correctement la glucosémie, de même que la charge en glycérol.
- . Enfin l'épreuve au régime cétogène est réalisée après 5 jours de régime normocalorique à 50 % d'hydrates de carbone (voir Protocole d'épreuve et résultats détaillés plus loin).
14 heures après le début du régime hypocalorique, hypoglucidique, hyperlipidique, l'enfant présente un malaise (glycémie à 0,10 g/l). L'injection de glucagon n'entraîne pas cette fois de montée significative de la glycémie.
- . Il semble donc bien que cette hypoglycémie soit dûe à un déficit des réserves glycogéniques du foie. Il y a insuffisance de la néo-glycogénèse. Il s'agit probablement d'une hypoglycémie avec cétose.
- . Dès cette constatation, les repas ont été étalés dans la journée et l'enfant reçoit depuis le 10.2.1971 une dose de 10 mg d'hydrocortisone tous les soirs. Quatre mois plus tard, la constatation d'un hypercorticisme discret et d'un arrêt de la croissance fait abaisser la dose d'hydrocortisone à 7,5 mg, tout en continuant le traitement par phénobarbital (10 cg/24 h) et éthyl-méthyl-succimide (ZARONTIN) 4 cuillerées à café par 24 heures.
- . L'enfant n'a plus eu de crise convulsive depuis huit mois ; mais après six mois de traitement par hydrocortisone, le dernier E.E.G. montre encore des anomalies importantes sous forme de pointes ondes généralement diffuses, la photosensibilité est exagérée. (Dr REVOL). Il est difficile de faire la part de l'hypoglycémie et de la souffrance néo-natale dans l'étiologie des convulsions.

EXAMENS COMPLEMENTAIRES

L'ambiguïté sexuelle a d'emblée déclenché les investigations suivantes :

1) Sexe chromatinien :

Il fut recherché par frottis de muqueuse buccale (Méthode de Moore et Barr - Dr FOREST - Dr DE PERETTI).

- La chromatine sexuelle est positive : 10 - 12 % le 19.9.66
- La chromatine sexuelle est positive : 20 - 30 % le 9.1.67.

2) Sexe nucléaire :

Il fut recherché par frottis sanguin.

	18.1.67	8.12.67
Polynucléaires segmentés appendice de type A	12 %	6,3 %
Polynucléaires segmentés appendice de type B	6 %	10,6 %
Polynucléaires segmentés appendice de type C	18 %	82,6 %

Le sexe nucléaire est de type féminin ; le pourcentage des drums-ticks est bas (Pr. GERMAIN).

3) Caryotype : (Mme le Dr LAURENT - Institut Pasteur - Lyon)

Il fut répété plusieurs fois par culture du sang périphérique :

- Le 25.10.66 : 46,XX
- Le 2. 3.67 : 46,XX (Photo n° 5).

4) Discussion :

Dans un premier temps devant l'association d'un utérus, de gonades dans les grandes lèvres et d'un caryotype 46,XX, le diagnostic de hernie de l'ovaire a été envisagé.

Dans un deuxième temps, devant la présence de gonades d'allure testiculaire, le diagnostic d'hermaphrodisme vrai a été envisagé. Mais la présence de tissu ovarien n'a pas été prouvée.

Enfin, dans un troisième temps la présence de testicules peu dysgénétiques a conduit à envisager le diagnostic de pseudo-hermaphrodisme masculin. Aussi différents dosages ont été entrepris.

a - Dosage des oestrogènes urinaires : (1.12.67)

Diurèse : 430 ml
Oestrogènes / 24 heures : 12,9 µg

b - Dosage du prégnandiol urinaire : (1.12.67)

Diurèse : 430 ml
Prégnandiol : 1,72 mg

c - Etude de la sécrétion de testotérone par l'épreuve aux gonadotrophines chorioniques :

- Enfant âgé de 13 mois, après ablation de la gonade droite.

On injecte 1.500 unités de gonadotrophines IM, un jour sur deux pendant quinze jours ; soit au total 7 injections apportant 10.500 unités d'H.C.G.

Une prise de sang pour dosage des androgènes plasmatiques est faite avant et le lendemain de la dernière injection (dosage par méthode de SAEZ - BERTRAND).

Résultats : (28.11.67)

	Avant	Après
. Testotérone	52	205 milliµg/100 ml
. Sulfate de Déhydroépiandrosterone . .	5,2	13,6 -

Il n'y a aucune modification des organes génitaux externes, ni de la gonade gauche, ni de la courbe de poids.

Il y a élévation insuffisante de la testotérone plasmatique traduisant une mauvaise valeur fonctionnelle sécrétoire du testicule restant.

d - Etude de la sensibilité périphérique à la testotérone

Enfant âgé de huit mois (poids : 6.600 g, taille : 62 cm, surface corporelle : 0,33 m²).

L'étude est faite du 27.4.67 au 14.5.67 et comporte trois phases.

- 1ère phase : Période témoin du 27.4.67 au 29.4.67.

On fait le bilan des ingesta en g d'azote / 24 h et des excréments (urines et selles sont réunies en un pool commun) pendant trois jours.

Dosage d'azote effectué au moyen de la méthode micro-Kjeldhal (Dr FREDERICH).

La rétention azotée est exprimée selon une valeur moyenne pour les trois jours en mg/Kg/24h.

- 2ème phase : Du 30.4.67 au 6.5.67 :

Injection de 15 mg de Stérandryl IM le 30.4.67.

Du 4.5.67 au 6.5.67, elle reçoit 5 mg/24 h de Stérandryl IM.

- 3ème phase : Du 7.5.67 au 14.5.67 ; on injecte 12,5 mg de Stérandryl IM le 7, le 9, le 11, le 12.5.67.

	27	28	29	30	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Stérandryl en mg				15				5	5	5	12,5		12,5		12,5	12,5	
Apport d'azote en g/24 h	2,74						2,72						3,08				
Urines en g d'azote/24 h	1,95						0,98						0,92				
Selles en g d'azote/24 h	0,26						0,20						0,28				
Bilan	0,53						1,54						1,88				
Positivité mg/kg/24h	79						+150						+230				
Prise de poids g/24 h	-						+ 20						+ 33				

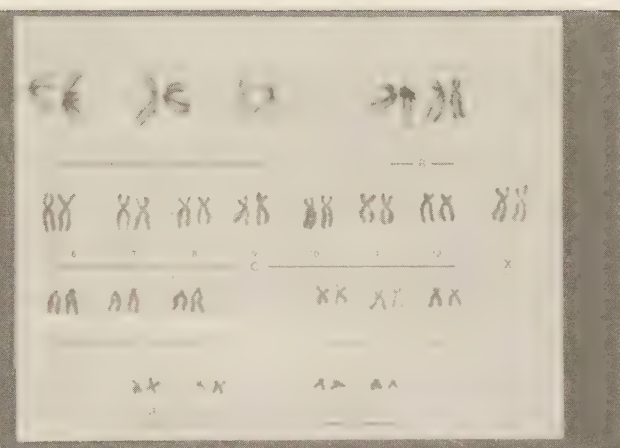


Fig. 5 : Caryotype 46,XX dans les fibroblastes de la peau

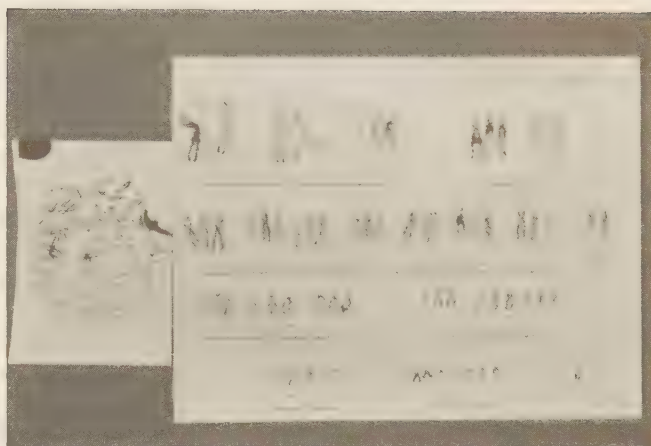


Fig. 6 : Caryotype 69,XXY dans les fibroblastes de la peau

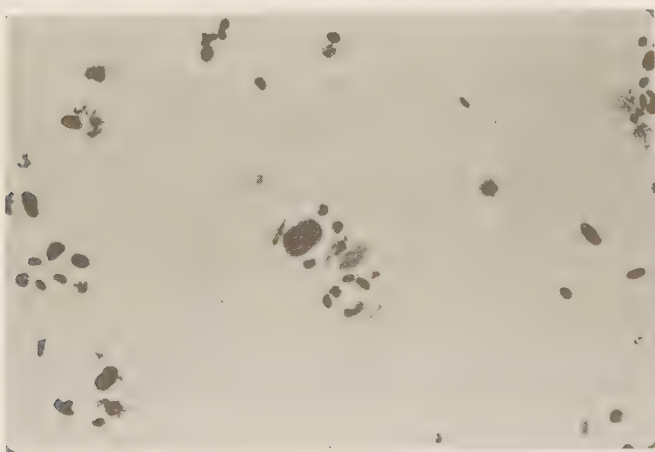


Fig. 7 : Le noyau cellulaire, au centre et de grande taille, est génétiquement triploïde

Il y a positivité très importante du bilan azoté, traduisant une bonne sensibilité tissulaire aux androgènes.

Durant cette épreuve le poids de l'enfant passe de 6.550 grammes à 7.100 grammes.

e - Lors de la constatation indiscutable de l'hétérochromie irienne (signant la présence d'une mosaïque), on a été conduit à rechercher la mosaïque par culture de fibroblastes.

INVESTIGATIONS CYTOGENETIQUES COMPLEMENTAIRES

1) Culture de fibroblastes (Mme le Dr C. LAURENT - Institut Pasteur).

Etablie par biopsie de peau, elle a mis en évidence une mosaïque de cellules diploïdes et triploïdes : 46,XX/69,XXY. (Photo n° 5 et 6).

Les cellules diploïdes et triploïdes sont en proportion équivalente.

2) Recherche de l'origine de la mosaïque :

- Etude des groupes sanguins du proposant et de ses parents.

Système	Enfant	Père	Mère
A.B.O.	O	O	O
M.N.S.s	NSNs	M N S s	N S N s
P	P ₁ (P+)	P ₁ (P+)	P ₁ (P+)
Rhésus	CcDee(C+C ^W -c+D+E-e+) R ₁ r	CcDee(C+C ^W -c+D+E -e+) R ₁ r	CcDee(C+C ^W -c+D+E-e+) R ₁ r
Kell	kk (K-)	kk (K-)	kk (K-)
Duffy	Fy (a-) Fy (b+)	Fy (a+) Fy (b+)	Fy (a-) Fy (b+)
Xg	Xg (a+)	Xg (a+)	Xg (a+)
Kidd	Jk (a+) Jk (b+)	Jk (a-) Jk (b+)	Jk (a+) Jk (b+)

Travail du Pr. SANGER (Londres) et du centre de transfusion de Lyon (69)

Il n'y a aucun signe de double population érythrocytaire, ce qui élimine une chimère ; on ne peut mettre en évidence l'origine de la mosaïque.

- Le caryotype des parents est normal (Mme le Dr LAURENT)

3) Sexe chromatinien :

Il a été étudié sur les cultures de fibroblastes - contenant des cellules diploïdes et triploïdes -.

Il n'a été trouvé aucun corps de Barr dans les cellules triploïdes et diploïdes (Dr de PERETTI).

Ainsi on discute l'absence de corps de Barr dans les cellules 46,XX. MOORE (1966) faisait remarquer que dans les cultures à long terme, les corps de Barr devenaient de plus en plus rares. Il est possible que la négativité de la chromatine sexuelle au moins pour les cellules 46,XX s'expliquent ainsi. Effectivement, la lame examinée était composée de cellules mises en cultures depuis longtemps. L'autoradiographie tranchera.

4) Autoradiographie :

Il n'y a aucun chromosome marqué, sans doute par insuffisance de thymidine tritiée. Une nouvelle étude est en cours.

5) Cultures cellulaires :

D'une manière générale, la croissance des cellules triploïdes fut vigoureuse ; il n'y a aucune anomalie dans les mitoses des cellules triploïdes.

6) Caryotype établi à partir de la moëlle osseuse :

Il montra une formule chromosomique 46,XX (Dr N. PHILIPPE - Dr GERMAIN).

7) Etude des fibroblastes au microscope électronique :

Les cellules triploïdes montrent un réticulum endoplasmique bien développé ; elles ont une activité phagocytaire importante. Elles sont normales par ailleurs. (Dr P. BRYON).

8) Le dernier caryotype sanguin établi par Mme le Dr LAURENT permet de constater sur 300 cellules examinées une cellule diploïde incomplète (chromosomes du groupe C manquant) mais ayant comme chromosomes sexuels XXY.

9) Etudes enzymatiques (Melle MATHIEU)

a - Mesure de l'activité en glucose 6 phosphate deshydrogénase
(G 6 P D) des globules rouges.

Technique de G.W. LOHR, TUBINGEN.

Les résultats sont exprimés en unités internationales / 10^{11} érythrocytes.

L'unité internationale correspond à 1 micro mole de substrat transformé / minute à 25°, à pH 7,5.

Activité = 30 ; normale = $15,9 \pm 3$.

L'activité est considérée comme normale.

b - Mesure de l'activité en G₆PD des fibroblastes

C'est la Technique de LOHR adaptée au fibroblastes.

Les fibroblastes sont diploïdes et triploïdes.

L'activité en G₆PD est exprimée en unités internationales, c'est à dire en micro mole de substrat transformé / minute, et par mg de protéine, à 25° et à pH 7,4.

En comparant avec les résultats de fibroblastes témoins l'activité en G₆PD des fibroblastes est normale. (0,035 unités / mg de protéines).

Cependant, ces fibroblastes contiennent deux populations cellulaires, Nous avons vu que l'activité des cellules diploïdes (globules rouges) est normale ; dans la mesure où l'activité globale est normale on peut en conclure que l'activité des cellules triploïdes est normale et ceci d'autant plus que le résultat est exprimé en mg de protéines.

c - EDWARDS (49) avait noté une augmentation de 50 % de la taille des noyaux triploïdes.

SCHMICKEL (100) signalait également une augmentation de surface de 50 % des noyaux triploïdes XXY, mais des taux doubles des valeurs normales pour les protéines et l'A.R.N. cellulaires ; d'une manière générale la taille des cellules triploïdes est le double des cellules diploïdes.

Le Dr C. LAURENT fait les mêmes constatations pour les cellules triploïdes de la mosaïque 46,XX/69,XXY de notre proposante (photo n° 7). Aussi dans la mesure où l'on trouve une activité normale de la G_6PD par mg de protéines, alors que les cellules triploïdes ont une taille double et une teneur en protéines double de celles des cellules diploïdes, il paraît possible de conclure qu'il y a environ deux fois plus d'enzymes G_6PD dans les cellules triploïdes que dans les cellules diploïdes.

d - Corrélations entre Dosage de la G_6PD et gène structural.

Le gène structural de la G_6PD est lié au chromosome "X" ; l'homme ne le possède qu'en simple dose.

La quantité de produit enzymatique synthétisé, d'une manière générale, est déterminée de façon stricte soit par le gène structural, soit par le gène opérateur lui-même (OHNO 84).

La quantité de protéine enzymatique produite par un gène structural en simple dose est exactement la moitié de celle que produirait le même gène en double dose.

La femme porteuse de deux chromosomes "X" a la même dose de G_6PD que l'homme, en raison de l'inactivation du deuxième "X" dans le corps de Barr, selon la théorie de MARY LYON.

Cette enfant à caryotype 46,XX/69,XXY possédant une double dose de G_6PD , il faut admettre une double dose de gène structural, donc deux chromosomes "X" actifs n'ayant pas subi la "lyonisation". Ceci correspond à l'absence de corps de Barr dans les fibroblastes triploïdes.

BILAN BIOLOGIQUE DE L'HYPOLYCEMIE

1) Exploration glycémique de base

a - Cycle glycémique

L'enfant reçoit une alimentation normale. Les prélèvements sont effectués avant et après chaque prise alimentaire.

Jour	Heure	Glycémie
Fait	7 h	0,30 g/l enfant à jeûn
le	8 h 30	0,86 g/l -
25.9.1970	11 h	0,43 g/l avant repas normal
Enfant	12 h 30	0,28 g/l après repas
âgé de	17 h	0,10 g/l avant repas léger
4 ans	18 h 30	0,25 g/l après repas

b - Test de charge en saccharose

L'enfant reçoit du saccharose à la dose de 2 g/Kg de poids corporel, ceci en solution aqueuse à 10 % et per os.

Jour	Temps	Glycémie
Fait le 7.10.1970	0	0,85 g/l
	15'	1,78 g/l
	30'	2,20 g/l
	45'	2,04 g/l
	60'	1,68 g/l
	90'	1,88 g/l
	120'	1,47 g/l

c - Epreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale

L'enfant est à jeûn depuis 12 heures et a reçu les jours précédents une ration alimentaire normale. On lui administre par voie orale 1,4 g/Kg de glucose. Ce glucose est dissous dans de l'eau ; sa concentration ne dépasse par 20 %.

On effectue des prélèvements sanguins pour doser la glycémie et l'insuline plasmatique (dosage radio-immunologique ; Laboratoire de l'I.N.S.E.R.M. Professeur J. BERTRAND), et les N.E.F.A. .

	Temps	Glycémie	Insuline	N.E.F.A.
Unités :	h et '	g/l	micro-unités/ml de plasma	uEq/l
Fait le 2.11.1970	0	0,37	15	640
	15 '	0,99	28	600
	30 '	1,08	26	520
	45 '	1,17	29	660
	60 '	1,10	33	260
	90 '	1,15	35	210
	2h30 '	0,63	25	630
	3h45 '	0,47	17	520
	4h	0,47	19	430

L'épreuve se déroule sans incident. Dosage des N.E.F.A. : méthode de DUNCOMBE (Clin. Chim. Acta 9.1964. pp 122 - 125).

Il y aurait tendance à l'hypoinsulinisme et probablement un fort coefficient d'utilisation du glucose par les cellules.

d - Epreuve à la L Leucine

La leucine est donnée par voie orale diluée dans de l'eau chaude à la dose de 150 mg/Kg de poids corporel. Les prélèvements sanguins sont faits pour doser la glycémie et l'insuline plasmatique (dosage radio - immunologique).

	Temps	Glycémie	Insuline
Unités :	'	g/l	micro-unités/ml de plasma
Fait le 20.11.70	0	0,68	15
	10 '	0,59	25
	20 '	0,53	27
	30 '	0,52	21
	45 '	0,30	21
	60 '	0,56	23

2) Etude des réserves glucidiques de l'organisme

a - Hyperglycémie provoquée au glucagon et exploration de la sécrétion d'insuline.

L'enfant est à jeûn depuis douze heures ; le régime glucidique a été normal pendant les 48 heures précédentes.

On injecte 1 mg/m^2 de surface corporelle par voie intraveineuse, soit $1/2 \text{ mg}$ pour l'enfant.

Les prises de sang sont faites pour doser la glycémie, les acides gras libres (N.E.F.A.), les corps cétoniques (Aceto-acetate, Hydroxy butyrate), l'acide lactique, l'insuline plasmatique (dosage radio-immunologique).

Les résultats sont normaux.

Références : CUTILLO et al, Lancet, Novembre 1968 p 1188.
KAHIL et al, Metabolism 1970 - 19/1 - 50.

	Temps	Glucose	NEFA	Acéto- acétate	Hydroxy- butyrate	Acide lactique	Insuline
Unités :	'	g/l	uEq/l	mM/l	mM/l	mg %	μU/ml
Fait le 22.1.71	0	0,85	780	0,15	0,20	-	24
	+ 5'	1,13	1180	0,14	0,25	13,5	180
	+ 10'	1,25	640	0,11	0,15	17	76
	+ 30'	1,44	290	0,05	0,06	18	54
	+ 60'	1,32	340	0,05	0	12	43
	+ 90'	0,60	360	0,05	0	13	31
	+120'	0,47	360	0,11	0	12	26
Taux Normaux	-	-	-	0,042±0,019	0,082±0,054	9 à 16	-

b - Régime cétogène hypocalorique

L'enfant a reçu pendant les cinq jours précédant l'épreuve un régime alimentaire caloriquement normal (3000 cal/m² / 24 h.) contenant 50 % d'hydrates de carbone.

Le régime commence le jeudi 28 janvier 1971 à 17 heures. Il est de 1.200 calories / 1,73 m² de surface corporelle et contient :

67 % de lipides

17 % de protides et

16 % d'hydrates de carbone.

Les repas sont à 18 heures, 1 heure du matin, 10 heures du matin ; le régime cétogène hypocalorique se termine le vendredi 29 janvier à 17 heures.

Au début et en fin de régime cétogène (avant le malaise hypoglycémique), un prélèvement de sang a été fait pour doser le glucagon.

Toutes les 4 heures, on dose la glycémie et on recherche la présence d'acétone dans les urines.

Le pH sanguin (sang capillaire) est déterminé et on réalise un bilan acido-basique et gazeux du sang capillaire (par micro-méthode) selon la méthode d'interpolation d'ASTRUP et de SIGAARD-ANDERSEN, le 28 janvier 1971 à 21 h et le 29 janvier 1971 à 9 h.

Heure	Glycémie	Acétonurie	Etat de l'enfant
21 h	0,76 g/l	0	-
1 h du matin	0,70 g/l	0	-
7 h du matin	0,45 g/l	-	enfant très pâle
9 h du matin	0,10 g/l	traces	malaise hypo-glycémique

Méthode d'ASTRUP. Résultats :

Examens	28.1.71	29.1.71
. pH à 37° (sang capillaire)	7,38	7,32
. pression partielle de l'anhydride carbonique PCO ₂ en mm de mercure	41	39,5
. excès de base en mEq/l (sang total)	- 1	- 5,5
. bases tampons en mEq/l (sang total)	47	43
. bicarbonates "standards" en mEq/l (plasma)	23,5	20
. bicarbonates réels en mEq/l (plasma)	23,5	20
. contenu total en anhydride carbonique en mEq/l (plasma)	24,7	40,6

Le 28.1.71, l'équilibre acido-basique est normal. Le 29.1.71, l'enfant est en acidose métabolique non compensée.

Devant le malaise hypoglycémique on fait une injection de glucagon I.V. (dose : 1mg/m² de surface corporelle). On dose alors la glucosémie, les corps cétoniques et l'insulinémie.

L'injection de glucagon n'entraîne pas d'augmentation de la glucosémie et de l'insulinémie. Il existe une augmentation considérable des corps cétoniques dans le sang. On admet le diagnostic d'hypoglycémie avec cétose.

	Temps	Glucose	Acéto-acétate	Hydroxy-butyrate	Acide lactique	Insuline
Unités	'	g/l	mM/l	mM/l	mg %	μU/ml
	0	0,10	1,4	2,1	11	10,5
	10'	0,17	1,72	2,1	10	14
	30'	0,18	-	-	-	-
Taux normaux :		-	0,042 ± 0,019	0,082 ± 0,054	9 à 16	-

N.B. Le dosage du glucagon est en cours.

c - Epreuve de charge en glycérol

Cette épreuve est réalisée dans le but d'explorer la néo-glycogénèse. Après un repas hypo-glucidique suivi de 17 heures de jeûne, on administre une dose de glycérol de 1 g/Kg per os (soit 1,8 ml/Kg de la solution "glycérotone").

On réalise le dosage sanguin du glucose, du phosphore ; et de l'acide lactique. L'épreuve est normale.

	Temps	Glucose	Phosphore	Acide Lactique
Fait le 2.11.70	0	0,39 g/l	50 mg/l	17 mg/l
	30'	0,40 g/l	47 mg/l	23 mg/l
	60'	0,41 g/l	47 mg/l	19 mg/l
	90'	0,49 g/l	47 mg/l	14 mg/l
	120'	0,70 g/l	47 mg/l	13,5 mg/l

d - Charge en fructose I.V.

L'enfant est à jeûn pendant les huit heures précédant l'épreuve. On injecte le fructose par voie I.V. à la dose de 0,5 g/Kg. Le fructose est en solution aqueuse à 30 %.

La glucosémie et la fructosémie sont dosées par des techniques spécifiques enzymatiques ; on dose également l'acide lactique et la phosphorémie.

	Temps	Glucosémie	Fructosémie	Acide Lactique	Phosphorémie
Unités :	'	g/l	g/l	mg/l	mg/l
Fait le 27.11.70	0	0,12	0	13	46
	15'	0,30	0,36	21	56
	30'	0,44	0,18	18	64
	45'	0,52	0,07	13	56
	60'	0,44	0,05	14	59
	90'	0,33	0,01	13	56
	120'	0,16	0,01	12	56
	180'	0,15	0	12	56

L'épreuve est normale ; le fructose n'a pas produit d'hypoglycémie, ce qui élimine un déficit en fructose 1 - 6 diphosphatase.

3) Exploration des systèmes endocriniens de la régulation glycémique

a - Test de sensibilité à l'insuline

L'enfant est à jeûn depuis douze heures. On injecte par voie I.V. 0,1 unité/Kg d'insuline ordinaire.

On réalise des prélèvements sanguins pour doser le glucose, les corticoïdes plasmatiques, l'hormone de croissance (G.H.) et des prélèvements urinaires pour doser les catécholamines.

Dosage des corticoïdes plasmatiques par méthode de liaison compétitive aux protéines.

Dosage des catécholamines par méthode fluorimétrique.

Dosage de l'hormone de croissance (G.H.) par méthode radio-immunologique (Résultats exprimés en nanogrammes : ng/ml de plasma).

Protocole d'épreuve :

Temps - 3 h	: pose d'une sonde vésicale à demeure. La vessie est vidée.
Temps - 1 h 30'	: pose d'un trocart intra-veineux et d'une perfusion de sérum salé physiologique.
Temps 0	: prise de sang pour glucosémie, G.H., corticoïdes plasmatiques. On recueille les urines pour doser les catécholamines urinaires. On injecte enfin de l'insuline ordinaire 1,30 unités.
Temps + 10'	: dosage de la glucosémie.
Temps + 20'	: dosages : Glucosémie, G.H., corticoïdes plasmatiques.
Temps + 30'	: mêmes prélèvements mais l'enfant présente un malaise hypoglycémique, état stuporeux, injection de sérum glucosé hypertonique.
Temps + 90'	: dosages : glucosémie, G.H., corticoïdes plasmatiques.
Temps + 120'	: mêmes prélèvements.
Temps + 3 h	: on recueille les urines à nouveau pour doser les catécholamines.

	Temps	Glucose	Corticoïdes plasmatiques	G.H.	Adrénaline	Nor- Adrénaline
Unités	'	g/l	µg/100ml	ng/ml	µg/min.	µg/min.
Fait le 14.1.71	0	0,48	14	4	0,001	0,028
	10'	0,33	-	-	-	-
	20'	0,20	9	8	-	-
	30'	0,22	21	22	-	-
	90'	0,68	19	16	-	-
	120'	0,69	15	9	-	-
	3 h	-	-	-	0	0,010

Valeurs normales, à 8 h du matin, des corticoïdes plasmatiques :

$19 \pm 5 \text{ µg/100 ml.}$

La réponse sécrétoire de l'hormone de croissance (G.H.) plasmatique est normale.

La réponse sécrétoire des hormones corticoïdes plasmatiques est "limite" et impliquera la mise en route d'un bilan surrénalien.

Par contre, il n'y a pas de réponse sécrétoire de la médullo-surrénale ; l'élimination urinaire d'adrénaline est très faible. (Dr. R. MORNEX - L. PEYRIN).

Dosage des catécholamines Urinaires (Méthode Fluorimétrique)

	Volume total des urines	Temps	Adrénaline	Nor-Adrénaline
Avant Insuline	25 cc	180'	5,2 µg/l	198,2 µg/l
Après Insuline	17 cc	180'	2,9 µg/l	102 µg/l

Résultat	Adrénaline µg/min	Nor-Adrénaline µg/min
Avant Insuline	0,001	0,028
Après Insuline	0	0,010

	Créatinine	Créatinine	Adrénaline	Nor-Adrénaline
Unités	mg/l	mg/min	µg/100 mg créatinine	
Avant Insuline	900	0,125	0,574	22
Après Insuline	?	0	?	?

Valeurs normales : Adrénaline en µg/min Nor-Adrénaline µg/min

avant insuline : 0,020

très variable.

après insuline : 0,040

L'interprétation des résultats des variations des catécholamines urinaires au cours de cette épreuve est délicate.

b - Epreuve à la Tolbutamide

On injecte par voie I.V. 20 mg/Kg de Tolbutamide. Des prélèvements sanguins sont réalisés pour doser la glycémie, l'insuline plasmatique (dosage radio-immunologique), les acides gras non estérifiés (NEFA - méthode de DUNCOMBE).

A la quinzième minute, il y a chute de la glycémie à 0,16 g/l et des mouvements convulsifs des membres supérieurs de l'enfant à la trentième minute.

L'épreuve est arrêtée, et on injecte du sérum glucosé à 30 %.

	Temps	Glycémie	Insuline plasmatique	N.E.F.A.
Unités :		g/l	U/ml	uEq/l
	0	0,40	15	410
	2'	0,42	36	500
	5'	0,23	29	420
	15'	0,16	21	340
	30'	0,19	19	230

Quatre heures après l'épreuve, la glycémie est à 0,75 g/l.

c - Exploration de l'axe hypothalamo-hypophyso-cortico-surrénalien

α - Dosage de base : . 17 hydroxycorticostéroïdes urinaires (17 OH C.S) (méthode de GLEEN - NELSON)
valeur normale : 0,25 - 2,5 mg/24 h.

. 17 cétoestéroïdes urinaires (17 céto C.S)
valeur normale : 0,4 - 6 mg/24 h.

. Corticoïdes cétogéniques en C₁₇ (K.G.S.)
valeur normale : 1 - 8 mg/24 h.

	Date	17 O.H. C.S.	17 céto - C.S.	K.G.S.
Unités :		mg/24h	mg/24h	mg/24h
	8. 9.66	0,02	0,1	0,25
	28. 9.66	0,22	0,01	0,45
	9. 1.67	0,27	0,09	0,86
	28.11.67	-	0,5	1,8

β - Exploration du mécanisme de Feed-back: Test à la métopirone
(S.U 4885)

1° épreuve (J. BERTRAND 12)

le 1.10.70 : Jour J-3 : on recueille les urines de 24 h
le 2.10.70 : Jour J-2 : idem
le 4.10.70 : Jour J : idem ; on donne 3 comprimés toutes les six heures de métopirone soit 3 g/24 h.
le 5.10.70 : Jour J+1 : on recueille les urines de 24 h et on fait le dosage des 17 céstéroïdes urinaires et des corticoïdes cétogéniques en C 17 (K.G.S.)
(Méthode de NORZYMBERSKI - APPLEBY - FEW).

2° épreuve : celle-ci est réalisée car la première épreuve laisse planer un doute.

Le protocole est identique, mais on donne deux jours de suite douze comprimés / 24 h.

le 12.10.70 : Jour J-1 : on recueille les urines de 24 h l'enfant reçoit 12 comprimés de métopirone.
le 13.10.70 : Jour J : idem
le 14.10.70 : Jour J+1 : on recueille les urines de 24 h
le 15.10.70 : Jour J+2 : idem.

Au cours de cette deuxième épreuve, l'enfant a eu quelques mouvements convulsifs ; il a été constaté une hypoglycémie. (0,25 g/l).

Le test à la métopirone est normal.

Date	Traitement	Diurèse	17 céto-C.S.	K.G.S.
Unités :	-	ml/24 h	mg/24h	mg/24h
Première épreuve				
1.10.70	avant SU	170	0,37	0,34
2.10.70	avant SU	320	0,53	1,10
4.10.70	sous SU	195	0,50	2,30
5.10.70	après SU	120	0,25	1,60
6.10.70	après SU	360	0,75	2,18
Deuxième épreuve				
12.10.70	avant SU	322	0,45	1,07
13.10.70	sous SU	210	0,13	1,14
14.10.70	après SU	125	0,25	4,42
15.10.70	après SU	260	0,22	5,37

SU = métopirone.

γ - Epreuve de stimulation : Test à la β 1.24 corticotrophine
(Synacthène-retard puis Synacthène ordinaire)

1° épreuve : L'enfant a reçu pendant cinq jours de suite une injection I.M. de 1 mg de Synacthène retard par 24 heures.

Les corticoïdes plasmatiques sont dosés 30 mn après injection du Synacthène à 8 heures du matin, l'enfant étant à jeûn.

On recueille les urines de 24 heures le jour précédent la première injection pour avoir un chiffre de départ ; puis pendant les cinq jours d'injection du Synacthène.

On dosera ainsi les 17 céto-stéroïdes urinaires (17 céto - C.S.), les corticoïdes cétogéniques en C 17 (K.G.S.) et les 17 hydroxy-cortico-stéroïdes urinaires (17 OH C.S.).

(Méthode de GLEEN - NELSON).

La réactivité surrénalienne est normale.

Date	Traitement	Diurèse	17 céto- C.S.	K.G.S.	17 OH C.S.	Corticoï- des plas- matiques
Unités :	-	ml	mg/24h	mg/24h	mg/24h	g/100ml
19.10.70	-	-	-	-	-	11
20.10.70	avant SY ^r	250	0,34	1,40	0,83	
21.10.70	sous SY ^r	230	0,48	6,34	-	-
22.10.70	sous SY ^r	240	1,33	17,10	-	-
23.10.70	sous SY ^r	120	1,21	12,47	3,45	-
24.10.70	sous SY ^r	235	5,25	33,17	9,10	-
25.10.70	sous SY ^r	815	8,06	39,60	18,75	39,2
12. 1.71	sans SY ^r	305	0,28	2,32	0,4	-

SY^r = Synacthène retard

2° épreuve : l'enfant reçoit 0,50 mg de Synacthène ordinaire deux fois par jour en I.M., à huit heures du matin et à 20 heures. (Ceci pendant 3 jours).

La réactivité surrénalienne est normale.

Date	Traitement	Diurèse	17 OH C.S.	17 céto- C.S.	K.G.S.
Unités :	-	ml	mg/24h	mg/24h	mg/24h
12.1.71	O	305	0,4	0,28	-
19.1.71	sous SY	138	0,15	-	-
20.1.71	sous SY	370	1,2	-	-
21.1.71	sous SY	370	1,71	0,90	2,90

SY = Synacthène ordinaire.

δ - Exploration de la réserve hypophysaire en A.C.T.H. :
Test à la Lysine - Vasopressine. (4.11.70).

On injecte par voie I.M. 5 mg de Lysine Vasopressine.

On réalise le dosage des corticoïdes plasmatiques par méthode de liaison compétitive aux protéines.

Temps	Corticoïdes plasmatiques
0	13 µg/100 ml
30 '	33 -
60 '	39 -
90 '	28 -

La réponse est normale.

ε - Recherche des auto-anticorps par immuno-fluorescence :

Il n'y a pas d'anticorps anti-surrénales. (Professeur THIVOLET)
23.9.70.

- Le bilan surrénalien est normal ; il n'y a pas d'insuffisance surrénale périphérique ; le test à la métopirone est normal ; il n'y a pas de déficit en A.C.T.H. ; le test à la lysine vasopressine est normal.

On traite l'enfant par hydrocortisone ; c'est un traitement symptomatique qui favorise la néo-glycogénèse mais il n'y a pas d'insuffisance surrénale.

Depuis la mise en route du traitement par hydrocortisone la glycémie varie autour de 0,65 g/l à jeûn (29.6.1971).

Résumé :

Fillette âgée de cinq ans, suivie depuis la naissance pour un pseudo-hermaphrodisme mâle avec deux gonades de nature testiculaire, un utérus, deux trompes.

Il existe un contexte malformatif avec anomalies faciales, asymétrie corporelle, reflux vésico-urétéral majeur traité chirurgicalement avec succès.

Elle présente un retard staturo-pondéral et psycho-moteur important, une comitialité et une hypoglycémie avec cétose traitée par hydrocortisone.

tisone, per os.

La chromatine sexuelle est positive par frottis de muqueuse buccale.

Le caryotype, par culture de sang périphérique est 46,XX.

Le caryotype sur fibroblastes établi après culture de biopsie de peau est 46,XX/69,XXY.

Il s'agit donc d'une triploïdie en mosaïque.

Chapitre II

LES OBSERVATIONS DE TRIPLOÏDIE EN MOSAÏQUE

46,XX/69,XXY	LEJEUNE
46,XY/69,XXY	"" BÖÖK FERRIER VAN DEN BERGHE GROPP SACREZ
48,XXYY/71,XXXYY	SCHMID
46,XX/69,XXX	JENKINS ELLIS PENROSE & JOHNSTON

OBSERVATION DECRIE PAR J. LEJEUNE et collaborateurs [71]

CHIMERE 46,XX/69,XXY

1) Antécédents collatéraux - âge des parents :

- mère 21 ans, de groupe O, Rh négatif.
- père : pas de précisions.
- l'enfant n'a ni frères ni soeurs.

2) Circonstances de l'accouchement :

- grossesse normale ; accouchement difficile sans forceps, d'un garçon le 7.9.1965.
- poids à la naissance : 3.750 grammes.
- le placenta pèse 1.500 g. Un deuxième placenta pesant 200 g et nettement séparé du premier est évacué ensuite donnant attache par un petit cordon à un oeuf dégénéré.

3) Etat de l'enfant à la naissance :

- le cri n'est pas immédiat et l'enfant est réanimé par bouche à bouche et oxygénothérapie.
- il est envoyé à la maternité de l'hôpital Baudelocque au 3ème jour de la vie pour un ictère néonatal apparu entre la 24ème et la 30ème heure, avec signes neurologiques évoquant un ictère nucléaire.
- la bilirubinémie était à 280 mg. Le test de Coombs était douteux et celui de Munk-Andersen fortement positif. Dans le sérum maternel, il n'y avait pas d'anticorps anti-Rh mais une puissante hémolyse anti-A. L'enfant était A, Rh positif avec une double population Rh positif, Rh négatif.
- le diagnostic d'incompatibilité foeto-maternelle dans le groupe ABO est alors posé, et l'enfant subit trois exsanguino-transfusions de sang O, Rh négatif qui font baisser son taux de bilirubinémie à 180 mg.
- une série de malformations avait été observée d'emblée : hypospadias, faciès un peu particulier avec nez aplati et ensellé, oreilles im-

plantées bas, pli palmaire transverse bilatéral.

- l'ictère a persisté très longtemps avec une hépatomégalie débordant le gril costal de 3 cm, débord constaté dès le 3ème jour de la vie. Les taux de bilirubinémie étaient de 52 mg avec 36 mg de bilirubine directe à 1 mois et de 62 mg dont 42 mg de bilirubine directe au 2ème mois.

4) Description clinique :

En raison de ses malformations l'enfant est hospitalisé en pédiatrie à l'âge de trois mois et demi. Il mesure 57 cm et pèse 5.050 grammes. Il est subictérique et ses urines tachent le linge.

a - L'examen révèle les particularités suivantes :

- dolichocéphalie avec front fuyant et occiput aplati. discret hypertélorisme. Sourcils épais et hérissés.
- hétérochromie partielle de l'iris, bilatérale, sous forme d'un triangle brun s'étendant de 5 h à 6 h, le reste de l'iris étant gris-bleu.
- ébauche de division palatine postérieure.
- écartement exagéré et aplasie des mamelons avec aspect globuleux du thorax.
- abduction et rotation externe des membres inférieurs.
- hypospade vulviforme avec petit bourrelet génital comportant un gros capuchon incomplet, un petit gland porteur d'une fossette borgne et un orifice urinaire à la base de ce pénis. Dans les bourrelets latéraux, un peu pigmentés, striés transversalement et unis par un raphé médian, on palpe des gonades ayant la forme et la consistance de testicules normaux avec épидидyme et cordon. La génitographie montre un urètre masculin sans image diverticulaire. L'exploration chirurgicale, à l'âge de cinq mois, révèle des deux côtés une glande de type testiculaire recouverte d'albuginée et des canaux déférents, sans vestiges d'annexes de type féminin (pas d'utérus). Le fragment prélevé sur la gonade droite contient des tubes séminifères bien développés avec présence de spermatogonies rares mais reconnaissables.

- L'examen d'une biopsie hépatique est en faveur d'une hépatite ictérique dont l'origine ne peut être précisée.
- Le retard psycho-moteur est profond, le test de Gesell pour l'adaptabilité correspond à 20 semaines (pour 34 semaines réelles) et le retard moteur est beaucoup plus profond.
- à 9 mois et 1/2, l'enfant pèse 8.860 grammes, mesure 66,5 cm et son périmètre crânien est de 43 cm.

b - Etude des mains et des dermatoglyphes :

- main droite : . La paume porte a_5 b_7 d_{11} avec boucle ouverte en 7, sous-tendant la syndactylie partielle III - IV. Pli palmaire transverse, tri radius axial t".
 - . Les pulpes digitales portent I : raquette radiale ; II : boucle radiale ; III : boucle cubitale ; IV : tourbillon ; V : boucle cubitale.On note une brachyphalangie de la première phalange des doigts II, III, et V. Le doigt IV ne porte qu'un seul pli de flexion distal.
- main gauche : . La paume porte a_4 b_5 c_8 d_9 . Pli palmaire transverse et tri radius axial t".
 - . Les pulpes digitales portent I : tourbillon ; II : arche ; III : boucle radiale ; IV : boucle cubitale ; V : boucle cubitale.On note une brachyphalangie de la première phalange du V.

5) Examens complémentaires :

- a - sexe chromatinien : L'examen de la muqueuse jugale montre un sexe chromatinien féminin. On note 30 % de masses chromatiniennes.
- b - caryotype :
 - Une culture de sang périphérique faite le 8.10.1965 permet un premier décompte de 16 cellules toutes 46,XX. Ceci est en ac-

cord avec le sexe chromatinien mais en contradiction avec le sexe apparent. La notion d'exasanguino transfusion fait considérer ces résultats comme incertains. Les examens de sang périphérique sont répétés le 10.12.1965, le 10.1.1966, le 23.2.1966 puis le 6.6.1966.

Ces examens chromosomiques permettent de mettre en évidence une population très minoritaire de cellules triploïdes dont le caryotype est 69,XXY ; toutes les autres cellules sont 46,XX. Au total on décompte 635 cellules 46,XX et 30 cellules 69,XXY.

- Lors de chaque intervention exploratrice, un fragment de tissu est mis en culture. Les fragments de peau, de foie, d'aponévrose et de gonade droite, montrent une mosaïque 46,XX/69,XXY variant de 25 % de cellules triploïdes (aponévrose) à plus de 60 % (gonade et peau).

	Diploïdes	Triploïdes	Fréquence des Triploïdes
Sang (8.10.1965)	232	12	0,0491
(6.6. 1966)	403	18	0,0448
(culture avec sérum anti Rh+) 6.6.66	764	35	0,0458
Foie (13.1.66)	50	55	0,523
Aponévrose (11.2.66)	201	55	0,214
Gonade (11.2.66)	24	32	0,571
Peau (10.1.66)	4	5	0,5
Culture avec sérum anti Rh+ (12.5.66)	77	122	0,613

c - Analyse des phénotypes érythrocytaires, salivaires et sériques :

- L'indice de segmentation nucléaire des granulocytes est de 3,13 (moyenne normale de 2,9 à 3,0).
- Le groupe sanguin de la mère est O, Rh négatif.
Le groupe sanguin du père est A₁, Rh positif.

- Dès les premières constatations de cellules triploïdes, la recherche d'une double population de globules rouges est entreprise ; les deux formules 46,XX et 69,XXY laissent supposer la possibilité d'une constitution génétique différente des deux clones qui ne peuvent dériver simplement l'un de l'autre.
- La constatation d'un mélange d'érythrocytes, décelé par l'anti-C, l'anti-D, l'anti-Jka et l'anti-Kell, amène à séparer ces deux populations.
- Les pourcentages d'agglutinabilité par l'anti-D et l'anti-Jka montrent qu'il existe environ 30 % d'hématies Rh positif et 30 % d'hématies Jk (a+).
- L'élimination de la population Rh+ par un anti-D agglutinant permet de voir que les hématies restantes sont toutes Jk (a-) et K-.
Il existe donc une double population d'érythrocytes.
30 % des hématies sont Jk (a+), Rh+ et K+.
70 % des hématies sont Jk (a-), Rh- et K-.
- Le père de l'enfant est A₁, K+, Jk (a+). Comme la mère de l'enfant est Rh-, Jk (a-) et K-, on en conclut que la contribution paternelle n'est pas identique dans les deux lignées.
- Par ailleurs, il est exclu que l'une des lignées ne porte que des facteurs maternels ; la population Jk (a-), Rh- et K- étant A₁ alors que la mère est O.
Les mesures quantitatives d'agglutination ne révèlent aucune hématie O chez l'enfant.
- La lignée triploïde étant la moins nombreuse, il apparaît probable qu'elle soit de groupes Jk (a+), Rh+ et K+ ; la lignée diploïde étant Jk (a-), Rh- et K-.

d - Stabilité de la chimère :

- L'apparition d'un ictère sévère dès la naissance jointe à la présence de deux populations différentes pour le facteur Rh+ oblige à discuter l'origine du conflit antigénique.
- Une incompatibilité foeto-maternelle Rhésus est improbable puisqu'il s'agit d'un premier né, que la mère n'a subi aucune transfusion et qu'elle ne possède pas d'anticorps anti-rhésus.
- La possibilité d'une compétition entre les deux clones cellulaires, le clone Rh- (diploïde) et le clone Rh+ (triploïde), ne peut être démontrée, aucun anticorps anti-D n'ayant été décelé dans le sérum de l'enfant.

- Des essais in vitro sur des cultures de tissu et des cultures de sang ont été pratiqués en incorporant au milieu de culture un sérum anti-D purifié très puissant.
- Ainsi qu'il ressort des chiffres du tableau ci-dessus la fréquence des cellules diploïdes n'a pas été influencée par ce traitement.

Résumé :

Enfant âgé de neuf mois et demi, présentant un pseudo-hermaphrodisme masculin, des malformations diverses et qui porte un mosaïque 46,XX/69,XXY dans les divers tissus examinés (peau, foie,aponévrose, testicule), mais la culture de leucocytes révèle une énorme majorité de cellules diploïdes. L'existence d'une double population de globules rouges permet de différencier une lignée Jk (a+), Rh+ et K+, vraisemblablement 69,XXY et une lignée Jk (a-), Rh- et K-, vraisemblablement 46,XX.

La démonstration de deux contributions paternelles différentes, jointes à la constatation d'un jumeau macéré lors de la naissance permet de considérer l'enfant comme une chimère résultant :

- soit d'un échange entre jumeaux dizygotes, l'un d'eux étant triploïde.*
- soit du clivage de la masse embryonnaire en jumeaux semi identiques, pseudo-monozygotes hétérocaryotes.*

OBSERVATION DECRIE PAR J.A. BOOK^{...} (16 → 24)

MOSAÏQUE^{..} 46,XY/69,XXY

1) Antécédents héréditaires - âge des parents :

- mère âgée de 30 ans,
- père âgé de 29 ans.

Les parents ne sont pas consanguins ; l'enfant a un frère âgé de trois ans ; il n'y a aucun caractère pathologique dans la famille.

2) Déroulement de la grossesse - accouchement :

Grossesse et accouchement (présentation du siège) sont normaux. Bien que né à terme, l'enfant pèse seulement 2 190 grammes. Les malformations sont observées dès la naissance.

3) Description clinique (BOOK^{...}, 16)

L'enfant est hospitalisé à l'âge de 1 an en Février 1960, en raison de clochers fébriles à répétition associés à des pertes de connaissance.

L'enfant ne peut redresser sa tête, lorsqu'il est allongé sur le dos. Il présente quelque intérêt pour ses jouets, mais ne s'intéresse que fort peu à son entourage. Ses parents éprouvent de temps à autre des difficultés à le nourrir. On note l'existence de mouvements anormaux, comprenant quelques caractéristiques ataxiques. Les réflexes sont normaux.

Il est petit pour son âge : 72 cm à 1 an. Il présente une lipomatose localisée au niveau du dos des mains, des pieds et des cuisses. En revanche, l'extrémité inférieure de ses jambes est très mince. Il a une syndactylie osseuse et cutanée des troisièmes et quatrièmes doigts des mains (au tiers proximal) et des pieds. Une membrane palmaire peu importante s'étend entre ces deux doigts de la main.

Ses mâchoires sont hypoplasiques et il a une micrognathie.

Ses organes internes paraissent normaux.

Les organes génitaux sont normaux pour son âge et pour sa taille. Les deux testicules peuvent être palpés dans les bourses et ils ont une consistance normale.

- examens complémentaires : on ne trouva que 9 points d'ossification au lieu de 16. Il y a un retard dentaire, mais les germes sont présents.

Une pneumo-encéphalographie gazeuse montre un bon remplissage des ventricules sans déplacement, ni déformation ; mais la citerne basale est très dilatée et on note de grands espaces péri-cérébraux très injectés au niveau des deux côtés de la convexité frontale et du côté pariétal droit. Le radiologue porta le diagnostic de porencéphalie.

4) Développement de l'enfant :

Depuis 1960, ce garçon est suivi régulièrement par le Professeur J.A. BÖÖK de l'Université d'Uppsala (Suède).

- a - A l'âge de 14 mois son développement psychique et somatique est celui d'un garçon de 6 mois, son état clinique est dominé par les lésions neurologiques. (BOOK 19).

- ...
b - A l'âge de 9 ans et six mois (BOOK 23) son poids et sa taille sont dans les limites des valeurs normales. Son périmètre crânien est de 52 cm et la longueur de son crâne est de 20 cm.

Ses oreilles sont de grande taille et mal ourlées.

Ses dents sont plantées très irrégulièrement ; il y a un grand écart entre les dents frontales de la mâchoire supérieure et la hauteur des dents est exagérée.

Ses mains sont petites, ovales et semblables à des pattes d'animaux ; les principaux plis de flexion sont pratiquement absents à l'exception des plis très nets des quatrièmes doigts. Les doigts sont courts et fuselés, et plus particulièrement les pouces. L'extension principale des doigts suivants fait défaut en raison d'une clinodactylie : à gauche, III, IV, V et à droite, le V.

Les muscles sont remarquablement peu développés et il y a une hypotonie générale. Son âge moteur est de 13 mois pour les extrémités supérieures et de 17,5 mois pour les extrémités inférieures.

Son développement mental ne semble pas avoir progressé depuis

l'âge de 1 an. On ne peut établir aucun contact avec lui et son Q.I. est estimé à 10-12. Il n'a aucun vocabulaire et montre à peine quelque intérêt pour son entourage. Cependant il sait marcher, s'asseoir et manger.

c - Examen des organes génitaux externes : (BOOK 24)

La verge et le scrotum sont développés normalement. Les deux testicules sont dans le scrotum mais sont petits, de la taille d'un haricot et de consistance molle.

d - Biopsie testiculaire (BOOK 24)

Les préparations histologiques montrent un stroma d'aspect normal avec de nombreux tubes séminifères. Le nombre et l'aspect des cellules interstitielles suggère l'idée qu'elles consistent en cellules de Leydig immatures ainsi qu'en fibroblastes.

Les tubes séminifères montrent une rareté très nette des cellules qui forment une bordure d'une ou deux couches seulement, laissant un espace central sans cellule "vacuolaire". La majorité de ces cellules sont apparemment des cellules de Sertoli et peu de cellules germinales voire même aucune, ont pu être identifiées. Ces constatations sont typiques d'une hypoplasie majeure des cellules germinales.

e - Dermatoglyphes :

- Paumes (PENROSE 92)

Gauche	Droite
IV ^U H H t t t' 4 (1)	IV H t t' (3)

- Doigts (PENROSE 89)

	Droits					Gauches				
	I	II	III	IV	V	I	II	III	IV	V
Figures	U	R	R	U	U	U	U	U	U	U

- Orteils (PENROSE 89)

Gauche	Droit
W	F

- Soles (PENROSE 92)

Gauche	Droit
I h 4	I h 4

5) Examens complémentaires

- ...
a - Sexe chromatinien (BOOK 18) : Il a été recherché dans les cellules de culture provenant de trois biopsies de peau différentes, et dans les cellules de culture provenant d'une biopsie de fascia lata, puis dans les cellules du frottis de la muqueuse buccale prélevé 3 fois en six mois, enfin dans les cellules d'un étalement de sang.

Un seul corps de Barr fut observé dans quelques cellules parmi plusieurs milliers de cellules examinées. Lorsque l'on considère la grande fréquence des cellules triploïdes XXY apparemment équilibrées (84 % dans la peau et 49 % dans le tissu conjonctif), il semble justifié de conclure que dans les cellules triploïdes, la chromatine sexuelle est négative.

- ...
b - Sexe nucléaire (BOOK 18) : Il n'y a pas de drumsticks dans les noyaux des leucocytes, ce qui concorde avec leur état diploïde XY.

c - Caryotype :

- Un premier caryotype a été réalisé en 1960 (16-18), à partir de trois biopsies de peau provenant des deux côtés du corps (cuisse droite, cuisse gauche), de la biopsie du fascia lata, de la moëlle osseuse et de leucocytes du sang périphérique.
- . Sur 387 cellules provenant de culture de peau : 84 % sont triploïdes, 13 % diploïdes, 1 % tétraploïdes, 2 % hexaploïdes.
Les cellules triploïdes ont un caryotype 69,XXY.
Les cellules diploïdes ont pour la plupart un caryotype très

déséquilibré. Il est possible que ces cellules diploïdes proviennent in vitro des cellules diploïdes qui en culture présentent, dans une forte proportion, des irrégularités mitotiques.

- sur 160 cellules provenant de la biopsie du fascia lata, 49 % sont triploïdes, 46 % sont diploïdes, 4 % tétraploïdes et 1 % hexaploïdes. Dans ces cultures, de nombreuses cellules diploïdes ont un caryotype déséquilibré.
 - toutes les cellules provenant de la moëlle osseuse et du sang périphérique sont diploïdes et avec très peu d'exceptions ont un caryotype normal 46,XY.
- Un deuxième caryotype fut pratiqué en 1963, à partir de biopsie de peau, de fascia lata, de moëlle osseuse, de ganglions lymphatiques, du muqueuse du colon et du sang périphérique.
- le pourcentage de cellules triploïdes dans la peau n'est plus que de 10 % et dans le fascia lata de 7 %. Contrairement au premier caryotype de 1960, on note des cellules triploïdes dans la moëlle osseuse (5 %). On note même quelques cellules triploïdes dans le sang périphérique (BÖÖK 21).
- Un troisième caryotype fut pratiqué en 1968 à partir de biopsie de peau et de biopsie testiculaire (BÖÖK 24).
- il y a 41 % de cellules triploïdes dans la peau et 5 % dans les testicules (les cellules triploïdes n'ont pas de corps de Barr).

...
d - Autoradiographie (BÖÖK 21) : L'autoradiographie par la Thymidine tritiée, pratiquée avec les cellules triploïdes n'a pas mis en évidence d' "X" qui se replique tardivement malgré l'état XXY des chromosomes sexuels. Ceci correspond très bien à la négativité de la chromatine sexuelle.

Résumé :

Enfant âgé de 9 ans et 6 mois en 1970 et suivi depuis sa naissance. Il présente un développement staturo-pondéral sensiblement normal, une hypotonie musculaire majeure et un retard psycho-moteur très important. Ses mains sont malformées (syndactylie partielle bilatérale des troisièmes et quatrièmes doigts), ainsi que ses dents. Ses testicules sont de petite taille et présentent une hypoplasie germinale sévère.

Son caryotype par culture du sang périphérique est 46,XY ; par culture de tissus provenant de différents organes il est 46,XY/69,XXY. L'autoradiographie ne montre pas d' "X" qui se réplique tardivement dans les cellules triploïdes, ce qui confirme l'absence de corps de Barr.

OBSERVATION DECRIE PAR P. FERRIER et collaborateurs (51)

MOSAÏQUE 46,XY/69,XXY

1) Age des parents - antécédents collatéraux :

- père : 31 ans,
- mère : 25 ans,
- le proposant a trois frères et soeurs en bonne santé.

2) Circonstances de l'accouchement :

- pas de précisions ;
- poids de naissance à terme de ce garçon : 1 850 grammes.

3) Description clinique :

- a - Une asymétrie corporelle fut notée à l'âge de deux mois.
Ce garçon a du être nourri par gavage jusqu'au 5ème mois.
Le développement psycho-moteur est lent et l'enfant vit dans une institution pour débiles mentaux.
- . A 10 ans, il a un développement psycho-moteur de trois ans 1/2
sa capacité d'attention est peu importante et il est énurétique. On a jamais noté de crise convulsive et il n'y a aucun déficit neurologique unilatéral.
- . A 9 ans et 7 mois il a une taille de 127 cm.
- . Il a une héli-atrophie corporelle droite comprenant également les yeux, les oreilles, les dents, la langue et les extrémités. Cette observation fut confirmée par des mesures précises.
L'atrophie corporelle a été compensée par un bloc de 4 cm placé sous le pied droit. L'écart avec la normale est de - 10 %.
Son poids est de 29 kg (écart de - 25 %).
- . De plus il présente les malformations suivantes :
 - un léger degré de dolicho-oxycéphalie, des fentes palpébrales obliques en bas et en dehors,
 - une syndactylie partielle des doigts III et IV des deux mains et une syndactylie complète des orteils III et IV du pied droit.

- on note de grandes taches pigmentées et dentelées sur le côté droit du tronc et de la cuisse droite.
- il a une verge de taille très réduite comme le scrotum ; de plus il a une cryptorchidie bilatérale.

b - Dermatoglyphes :

- Paumes (PENROSE 92)

Gauche	Droite
IV t" 4 (5)	III t' (7)

Classification des dermatoglyphes palmaires décrite par PENROSE et LOESCH (90).

- Doigts (PENROSE 89)

	Droits					Gauches				
	I	II	III	IV	V	I	II	III	IV	V
Figures	W	U	W	U	W	W	W	W	W	W

- Orteils (PENROSE 89)

Gauche	Droit
W	W

- Soles (PENROSE 92)

Gauche	Droite
I ^t e z 3	I 4

I^t est une meilleure notation équivalent à $\hat{I}$ utilisé dans l'article d'origine (90).

4) Examens complémentaires :

- a - Les radiographies montrent un âge osseux autour de huit ans, le degré de maturation étant moins important du côté droit (du côté de l'hémi-atrophie) que du côté gauche. Les os longs sont plus minces et le bassin est complètement hypoplasique du côté droit.
- b - Le test au chlorure ferrique sur les urines est négatif. La numération globulaire et les analyses d'urine sont normales. Le P.B.I. est à 4,3 µg/100 ml de sérum. L'excrétion urinaire des gonadotrophines est très basse.
- c - Sexe chromatinien : La recherche a été faite deux fois de suite, par prélèvement des cellules des deux côtés de la bouche. La chromatine sexuelle est négative.
- d - Caryotype : La culture de leucocytes à partir du sang périphérique montre des cellules diploïdes de formule 46,XY. Il en est de même lors de la culture de la moëlle osseuse (Méthode de MOORHEAD).

La culture de fibroblastes à partir de la peau et du fascia lata montre une mosaïque de cellules diploïdes 46,XY en majorité et de cellules triploïdes en minorité (6 %) 69,XXY.

	Nombre de cellules comptées	Nombre de cellules à 45 chr.	Nombre de cellules à 46 chr.	Nombre de cellules triploïdes	% de cellules triploïdes	Chromosomes sexuels	
						cell. diploïdes	cell. triploïdes
Leucocytes	50	1	49	0	0	XY	-
Fascia lata droit	19	0	15	4	21	XY	XXY
Peau de l'avant bras D.	177	10	156	11	6,2	XY	XXY
Peau de l'avant bras G.	102	8	85	9	9	XY	XXY
Peau de l'avant bras G.	198	9	176	13	6,5	XY	XXY

Dans toutes les plaques métaphasiques de bonne qualité concernant les fibroblastes et dans de nombreuses plaques de culture de leucocytes, un grand chromosome acrocentrique du groupe 13-15, le n° 13 la plupart du temps présente de grands satellites. Ces satellites sont séparés des bras courts par une large constriction secondaire. La taille des satellites et la longueur exagérée de la constriction secondaire sont frappantes. Ces chromosomes peuvent être reconnus au premier coup d'oeil sur de bonnes plaques métaphasiques. Dans les cellules triploïdes, ces grands satellites sont repérés dans deux chromosomes 13 sur 3.

Il n'y a pas de différence de proportion de cellules diploïdes et triploïdes entre les deux côtés du corps (prélèvement au niveau de l'avant bras droit et gauche).

Enfin les fibroblastes, provenant de la culture de peau, n'ont pas de corpuscule de Barr ; mais la coloration était pauvre.

Résumé :

Un garçon de dix ans présente une hémia trophie corporelle droite, un retard psycho-moteur très important et différentes anomalies en particulier une syndactylie partielle des doigts III et IV des deux mains.

Le caryotype du sang périphérique est XY. La biopsie cutanée montre une mosaïque de cellules diploïdes 46,XY et de cellules triploïdes 69,XXY. La triploïdie serait d'origine maternelle.

OBSERVATION DECRIE PAR H. VAN DEN BERGHE et collaborateurs (107)

MOSAÏQUE 46,XY/69,XXY

1) Antécédents héréditaires - âge des parents :

- mère : 24 ans
- père : 26 ans.

Sa mère a eu deux avortements précoces antérieurs.
Les parents ne sont pas consanguins. Le caryotype des parents est normal.

2) Circonstances de l'accouchement - Etat de l'enfant à la naissance :

La durée de la grossesse est de 40 semaines ; elle se déroule sans complications. Accouchement par césarienne d'un garçon en très mauvais état général.

L'enfant décède à la 8ème heure dans un tableau de détresse respiratoire.

3) Description clinique :

- . Ce garçon pèse 2 800 grammes. Sa taille et son périmètre crânien ne sont pas précisés.
- . On note une hydrocéphalie et la tête est asymétrique. Le côté gauche de la tête paraît plus développé que le côté droit. Il n'y a aucune autre asymétrie corporelle.
- . Les oreilles sont implantées bas et mal formées. Il n'y a pas de fissure palatine.
- . On note des contractures au niveau des articulations ce qui suggère une arthrogripose. L'humérus droit est fracturé. Le pouce de la main gauche est court. Il y a une syndactylie cutanée bilatérale au niveau des pieds et des mains.
- . Les organes génitaux paraissent normaux ; les testicules sont présents dans le scrotum.

4) Examens complémentaires :

- a - Il n'y a aucune anomalie radiologique du squelette.
- b - Sexe chromatinien : l'étude de la chromatine sexuelle n'a pas été faite.
- c - Caryotype : la culture des leucocytes du sang périphérique montre une mosaïque de cellules diploïdes 46,XY et de cellules triploïdes 69,XXY. Les cellules triploïdes sont en majorité (53 %).

Résultats de l'analyse cytogénétique de l'enfant et de ses parents :

	Compte des chromosomes							Nombre de cellules examinées	Caryotype des cell. 46 chr.	Caryotype des cell. 69 chr.
	44	45	46	47	48	69	138			
Enfant	-	4	17	-	-	24	1	46	46,XY	69,XXY
Père	-	5	95	-	-	-	-	20	46,XY	-
Mère	-	4	96	-	-	-	-	20	46,XX	

- d - Il n'y a pas eu d'examen anatomique de l'enfant, l'autorisation d'autopsier n'ayant pas été accordée.

Résumé :

Enfant à terme, décédé 8 heures après la naissance. Il présente une asymétrie céphalique, une syndactylie des pieds et des mains, des organes génitaux externes masculins normaux.

La culture de leucocytes du sang périphérique montre une mosaïque 46,XY/69,XXY.

OBSERVATION DECRITE PAR A. GROPP (56)

MOSAÏQUE 46,XY/69,XXY

1) Description clinique :

Enfant de sexe masculin, âgé de trois mois et demi, présentant une fissure palatine et un bec-de-lièvre, mais sans autre malformation. Une biopsie de la muqueuse palatine fut faite.

2) Caryotype :

Le caryotype établi à partir des fibroblastes montra une triploïdie 69,XXY. On ne constata aucune cellule diploïde dans ces cultures.

La culture des leucocytes du sang périphérique montra un caryotype normal 46,XY.

La chromatine sexuelle étudiée à partir de la muqueuse buccale et palatine est négative. Elle est négative également dans les cellules de la muqueuse palatine en culture.

3) Origine de la mosaïque :

Les cellules triploïdes n'ont pu apparaître qu'après la formation de l'oeuf ou dans les cellules qui sont à l'origine du blastème responsable de la formation de la région oro-palatale.

OBSERVATION DECRITE PAR R. SACREZ et collaborateurs (98)

..
MOSAÏQUE 46,XY/69,XXY

1) Antécédents héréditaires, âge des parents :

L'âge des parents n'est pas précisé.

Les parents sont en bonne santé.

2) Antécédents collatéraux :

On note une soeur de cet enfant née prématurément (2 200 g comme poids de naissance).

Dans les familles maternelle ou paternelle, il n'existe aucune tendance aux avortements. Aucun enfant mal formé ou mort en bas âge n'est signalé chez ses proches.

3) Déroulement de la grossesse et accouchement :

Les cycles menstruels de sa mère ont toujours été réguliers.

Au premier mois de la grossesse une bartholinite après avoir été traitée sans succès par des antibiotiques (Propiocrine - Kanamycine - Gynoplix - Pénétracyne - Staphylomycine) et du Tandéril doit être incisée.

Au deuxième mois un voyage en automobile assez long (Le Havre - Strasbourg) est bien supporté ; mais au quatrième mois une menace de fausse couche se déclare. Le traitement appliqué comprend de la progestérone , de l'éthinyl-oestradiol , du distilbène . La suite de la gestation ne se trouve plus grevée d'incident jusqu'à l'accouchement.

Accouchement avec un mois d'avance sur le terme prévu d'une petite fille pesant 1 000 g. Elle présente une détresse respiratoire néonatale très grave et malgré la réanimation, elle décède à l'âge de 21 heures.

Le placenta pèse 150 g ; ses mensurations sont 12 x 11 x 1,5. Le cordon est excentrique à 1 cm du bord.

Microscopiquement les villosités paraissent plus jeunes que ne le voudrait l'âge présumé de la grossesse.

4) Description clinique :

Cette petite fille mesure 36 cm et a un tour de tête de 26,5 cm. Ce sont des mensurations qui avec le poids correspondraient volontiers à une durée de gestation bien plus courte qu'elle ne l'a été en réalité.

- . La tête est de configuration particulière, le crâne est étroit. Le front bombe au dessus de la racine du nez qui est écrasée.
- . Les yeux sont très petits et les fentes palpébrales sont horizontales.
- . La lèvre supérieure ainsi que le pointe du nez font saillie en avant alors que le menton est en retrait.
- . Les oreilles sont grandes et bassement implantées. Le pavillon gauche est étalé.
- . Il existe une fente palatine médiane mais pas de glossoptose ; les gencives inférieures sont quelque peu irrégulières.
- . Le cou, le tronc et l'abdomen sont d'aspect normal. Les bruits du coeurs sont normaux mais le murmure vésiculaire pulmonaire est presque inaudible. L'abdomen est souple, on n'y palpe aucune tumeur.
- . Les organes génitaux sont typiquement féminins.
- . La position des mains est inhabituelle ; les doigts restent continuellement fléchis, le troisième doigt recouvrant partiellement les deuxième et quatrième. Cette position n'est pas absolument irréductible, mais elle est reprise chaque fois que les tentatives d'extension sont abandonnées. Il n'y a pas de syndactylie.
- . Les deux pieds sont bots, varus talus. Les deuxième et quatrième orteils sont haut implantés. Le cinquième est minuscule. On a du mal à étendre les cuisses sur le bassin et les jambes sur les cuisses.
- . Les réflexes archaïques sont tous absents. Pendant sa courte vie, l'enfant, expulse par quatre fois du méconium qui se singularise par sa consistance très liquide.

- . Les dermatoglyphes pris avec beaucoup de précaution sont ininterprétables, probablement en raison de la ténuité du revêtement cutané.

5) Examens complémentaires

- a - Dès le décès, des radiographies du squelette sont prises. Elles objectivent l'existence d'un important retard de l'ossification. Au pied notamment ni le noyau astragalien, ni celui du calcaneum ne sont radiologiquement visibles.

Les os, d'une manière générale, sont très peu calcifiés. Il existe une synostose des arcs antérieurs des deux premières côtes

- b - Sexe chromatinien : la chromatine sexuelle est positive.

- c - Caryotype : le caryotype, étudié à partir du fascia lata, montre l'existence d'une mosaïque diploïde - triploïde 46,XY/69,XXY. La proportion des cellules triploïdes en culture est de 80 %.

- d - Examen anatomique :

Il met en évidence l'insuffisance marquée du déplissement pulmonaire et l'existence de plusieurs malformations internes. On relève l'absence totale des voies biliaires extra-hépatiques, l'effacement de la valvule de Bauhin, l'hypoplasie des cornes utérines.

Les voies génitales paraissent normales et féminines d'aspect. Les gonades n'ont pas été examinées histologiquement.

Le cerveau est d'aspect macroscopiquement normal et par son operculisation semble indiquer une durée de gestation presque physiologique.

Le foie est histologiquement normal ainsi que l'intestin et la rate. Il existe de rares membranes hyalines dans les poumons. Certains tubes contournés du rein sont modérément dilatés.

- e - On ne peut faire appel au traitement hormonal subi par la mère pour expliquer la féminisation si complète de l'enfant. En effet subi au quatrième mois de la grossesse, il paraît trop tardif même si la date exacte du début de la grossesse est quelque peu entachée d'erreur.

Résumé :

Enfant prématurée de 8 mois, pesant 1 000 g, décédée 21 heures après sa naissance, ayant des organes génitaux typiquement féminins.

La chromatine sexuelle est positive.

La culture de fibroblastes montre une mosaïque 46,XY/69,XXY.

La proportion de cellules triploïdes, en culture, est de 80 %.

OBSERVATION DECRITE PAR W. SCHMID et collaborateurs (101)

..
MOSAIQUE 48,XXYY/69,XXYY

1) Antécédents héréditaires - âge des parents :

- mère : âgée de 25 ans.

- père : âgé de 23 ans.

Les parents ne sont pas consanguins. Sa mère est de taille et de poids moyens et son père a un aspect athlétique (taille : 187 cm, poids : 100 kg). Ils n'ont pas été exposés à des doses inhabituelles de radiations. Sa mère a des cycles réguliers et n'a pas eu d'avortement ni d'enfant mort-né.

Le proposant a un frère en bonne santé, âgé de deux ans.

Le caryotype des parents est normal.

2) Déroulement de la grossesse - accouchement :

La grossesse a duré 43 semaines, sans complication. Mais selon la mère, les mouvements de l'enfant étaient faibles. Naissance d'un garçon pesant 1 900 grammes et mesurant 45 cm. Il présentait une détresse respiratoire néo-natale modérée.

3) Description clinique :

L'enfant est hospitalisé en raison de multiples malformations congénitales et d'otites à répétition.

Depuis la naissance, son alimentation n'est pas très difficile, mais la prise de poids est lente.

A quatre mois et demi son poids est de 3 740 g, sa taille de 57 cm et le périmètre crânien de 40,2 cm.

L'enfant est petit, peu actif, ses mouvements sont lents, et son cri est faible. Les bras et les jambes sont minces avec de très petites mains et de très petits pieds. L'abdomen est proéminent ; cependant l'enfant est bien proportionné et il n'y a pas d'asymétrie.

La tête paraît longue et étroite ; en effet le front et l'occiput sont proéminents. Le rapport entre le diamètre bi-pariétal et le diamètre fronto-occipital est de 0,65.

La fontanelle antérieure mesure 1 x 1 cm. Les cheveux sont longs et dispersés, dégageant une odeur désagréable.

L'enfant a un faciès particulier caractérisé par une arête nasale large et proéminente, des joues bouffies, une petite bouche avec un palais très ogival et des gencives larges. Le menton est petit et effacé.

Les oreilles petites, sont implantées bas et pauvrement ourlées.

L'angle interne des deux yeux a un épicanthus. Il y a un colobome irien vertical à droite et les deux yeux ont un colobome choroïdal atteignant la papille.

La peau est pâle, molle, parfois tachetée, sèche avec un réseau veineux sous-cutané nettement visible.

Les mamelons sont difficilement perceptibles et l'ombilic est implanté bas. On note de petites rétractions cutanées au niveau des chevilles et des coudes.

Il y a une tache mongoloïde sur le vertex, un hémangiome cutané dans la région pariéto-occipitale gauche et une touffe de cheveux sur le sacrum.

Les mains sont étroites, en adduction pronation modérée. Les doigts ne peuvent pas être étendus au delà de 90°, au niveau des articulations inter-phalangiennes proximales. Il y a une syndactylie cutanée au niveau des doigts III et IV. Il y a une incurvation radiale du cinquième doigt et une incurvation cubitale des deuxièmes, troisièmes et quatrièmes doigts. Les ongles sont minces, étroits et très bombés. Il y a un pli palmaire transverse bilatéral.

Les pieds sont étroits et en dorsiflexion, pronation, la plante du pied est creuse. Le premier orteil paraît plus grand que les autres. Les deuxièmes et troisièmes orteils sont reliés par une membrane palmaire, plus importante du côté gauche.

Les organes génitaux sont normaux. Il n'y a pas de cryptorchidie.

L'examen clinique du coeur, du poumon et des organes abdominaux est normal. Cependant la radiographie thoracique montre un coeur modérément augmenté de volume.

Les fonctions rénales sont normales ; mais l'urographie intra-veineuse montre un bassinot gauche disposé dans le plan sagittal.

Il existe une atrophie musculaire très nette surtout au niveau des extrémités distales. Les jambes sont en abduction et en semi flexion. L'extension complète des genoux est impossible. Cependant les coudes sont hyper extensibles. Il y a une faiblesse et une hypotonie musculaire générale. Les réflexes ostéo-tendineux sont partout obtenus, mais faiblement.

L'électro-myogramme montre peu d'unités motrices lors des mouvements spontanés de l'enfant ; il n'y a pas de signe d'atrophie neurogène.

Le retard de développement psycho-moteur est net. L'électro-encéphalogramme montre des décharges multifocales et généralisées, activées par la stimulation lumineuse intermittente.

Lors d'une consultation ultérieure à l'âge de 10 mois, la mère de cet enfant précise qu'il présente des infections à répétition, et qu'il est de plus en plus difficile à nourrir. De plus, on note une accentuation du retard de développement staturo-pondéral et psycho-moteur. Une première crise convulsive a eu lieu deux semaines auparavant.

4) Examens complémentaires :

- a - Sexe chromatinien : La chromatine sexuelle est trouvée positive dans la proportion de 31 %, par examen des cellules de la muqueuse buccale (méthode de coloration de Klínger-Ludwig).

Lors de la culture de fibroblastes, sur lamelle, on trouva environ 30 % de noyaux qui avaient une taille considérablement plus grande que les autres noyaux. Puisque l'activité mitotique était peu importante lors de la fixation des préparations, la proportion de noyaux diploïdes en phase S et G₂ par rapport aux autres noyaux de grande taille est peu élevée et on peut supposer sans risque que finalement une proportion considérable de grands noyaux est faite de cellules triploïdes en phase G₁. Plus de 80 % de petits et de grands noyaux colorés par le Feulgen présentent un seul corps de Barr.

Parmi 500 cellules, on ne trouve pas un petit ou un grand noyau qui ait deux ou plusieurs corps de Barr.

- b - Sexe nucléaire : L'étude de 500 polynucléaires montra l'existence de 3 Drumsticks.

c - Caryotype :

- . L'étude du sang périphérique, selon la technique de MOORHEAD, montra une formule 48,XXYY.

Sur 68 mitoses, 63 avaient 48 chromosomes avec 16 chromosomes dans le groupe C et 6 dans le groupe G. Dans la plupart des cellules, deux des chromosomes petits et acrocentriques avaient l'aspect morphologique typique du chromosome Y.

Cinq mitoses avaient un compte de 47 chromosomes, avec perte de chromosomes selon le hasard.

Sur 1 542 plaques métaphasiques, on rechercha des cellules triploïdes. Pas une seule ne fut découverte.

- . L'étude des fibroblastes, obtenus par biopsie de la région fessière gauche, puis quatre sub-cultures et 55 jours après la mise en place de la première culture, permit d'observer une pousse cellulaire extrêmement vigoureuse (technique de Hsu-Kellog - 1960 ; culture de cellules en suspension utilisant une feuille de cellophane perforée).

L'examen systématique de 334 métaphases montra 88 cellules triploïdes (26 %), 243 cellules diploïdes (73 %) et 3 cellules tétraploïdes.

Les mitoses diploïdes ont constamment 48 chromosomes et le caryotype est le même que celui trouvé dans le sang périphérique.

Parmi les métaphases triploïdes, toutes les cellules intactes ont 71 chromosomes avec 24 chromosomes dans le groupe C et 8 dans le groupe G. Dans le groupe G, deux chromosomes sont souvent identifiés comme des "Y" par leur aspect morphologique.

Dans les fibroblastes, il y a donc une mosaïque 48,XXYY/71,XXXYY.

- d - Autoradiographie : Elle fut réalisée, selon la technique de Schmid 1963, par la thymidine tritiée. Sur un total de 138 cellules, 50 cellules diploïdes et 12 cellules triploïdes présentent un marquage intéressant. Les cellules diploïdes montrent un seul "X", qui se replique tardivement. Les deux chromosomes "Y", qui sont normalement identifiables par leur morphologie, sont plus fortement chargés en grains que les autres chromosomes du groupe G. Cependant il n'y a pas de différence de marquage entre les deux chromosomes "Y".

Parmi les douze métaphases triploïdes, qui permettent une observa-

tion sérieuse du marquage des 24 chromosomes du groupe C, on ne trouve qu'un seul chromosome du groupe C qui se replique tardivement.

En accord avec la constatation d'un seul corps de Barr, on peut supposer avec de bonnes raisons que le chromosome qui se replique tardivement est un "X".

Parmi les 8 chromosomes du groupe G, deux chromosomes se repliquent tardivement ; leur morphologie peut les identifier comme des "Y".

Enfin les trois autosomes homologues de même numéro présentent un remarquable degré de synchronisme lors de la phase de replication.

L'autoradiographie permet une identification très nette des chromosomes et des deux "X" actifs.

- e - Examens de laboratoire : Les examens de laboratoire de pratique courante et le dosage de l'acidourie par électrophorèse, sont normaux.

L'étude des groupes sanguins de l'enfant et de ses parents montre qu'ils sont tous trois Xg(a+) Les groupes ABO, MN, Rh, K, Le^a et Le^b ont une distribution normale chez l'enfant.

- f - Dermatoglyphes :

- Paumes (PENROSE 92)

Gauche	Droite
t z' 2 (5)	t' z' 2 (7)

Classification des dermatoglyphes palmaires décrite par PENROSE et LOESCH (90).

- Doigts (Mme le Dr NIVELON)

	Droits					Gauches				
	I	II	III	IV	V	I	II	III	IV	V
Figures	U	A	R	U	A	A	A	R	U	A

- Soles (PENROSE 92)

Gauche	Droite
? I III h p 4	? III p 4

Résumé :

Enfant de 11 mois, de sexe masculin, présentant un faciès particulier, des malformations oculaires, une syndactylie des doigts III - IV, une atrophie musculaire.

Les organes génitaux externes sont normaux. Le retard psycho-moteur est important. Il y a un seul corps de Barr et un seul "X" qui se replique tardivement dans les cellules triploïdes.

Le caryotype par culture du sang périphérique est 48,XXYY.

La culture des fibroblastes, par biopsie de peau, montre une mosaïque : 48,XXYY/69,XXXYY.

OBSERVATION DECRITE PAR M. JENKINS et collaborateurs (62)

..
MOSAIQUE 46,XX/69,XXX

1) Antécédents héréditaires, âge des parents :

- mère âgée de 22 ans,
 - père âgé de 29 ans.
- Les parents sont en bonne santé.

2) Antécédents collatéraux :

La proposante a trois frères et soeurs d'un mariage antérieur de sa mère, qui sont en bonne santé.

Elle a un frère de ce dernier mariage, en bonne santé également.

3) Déroulement de la grossesse - accouchement :

Grossesse sans complication de 36 semaines.
Accouchement d'une fille pesant 1 588 grammes.

4) Description clinique :

Cette fille est examinée à l'âge de 9 ans 1/2 pesant 29 kg, mesurant 124 cm avec un périmètre crânien de 49,5 cm.

On apprend que l'enfant a marché à l'âge de deux ans seulement et n'a parlé distinctement qu'à cinq ans.

Elle présente une hémi-atrophie corporelle gauche surtout apparente au niveau de la face et des extrémités. Le côté gauche du visage apparaît plus petit et la face est triangulaire. Le côté droit de la langue est remarquablement plus développé que le côté gauche.

Les commissures labiales sont dirigées vers le bas. Les fentes palpébrales sont obliques en bas et en dehors.

On entend un souffle systolique fonctionnel de timbre doux au niveau du troisième espace inter-costal gauche.

On ne palpe aucun tissu mammaire ; foie et rate ne sont pas perçus. Aucune masse abdominale n'est palpable.

Les organes génitaux sont compatibles avec l'âge chronologique.

Il y a une scoliose thoracique droite modérée, confirmée par la radiographie. On constate une clinodactylie du 5ème doigt gauche avec un seul pli de flexion.

Il n'y a aucune anomalie des nerfs crâniens, des réflexes ostéo-tendineux, ou de la sensibilité périphérique. Il n'y a aucun réflexe neurologique pathologique. L'examen ophtalmologique est entièrement normal.

Le retard mental est modéré.

L'enfant a été revue l'année suivante ; elle a grandi normalement : 132 cm à 10 ans 1/2. Les caractères sexuels ne sont pas encore apparents.

5) Examens complémentaires :

a - Sexe chromatinien: La chromatine sexuelle est positive.

b - Caryotype : La culture des leucocytes, pratiquée à partir du sang périphérique, par micro-méthode (Méthode de MOORHEAD - HUNGERFORD - ROTHFELS - SIMINOVITCH), montre un caryotype normal 46,XX.

Les biopsies de peau pratiquées dans les fosses lombaires du côté normal et du côté atrophique du corps montrent une mosaïque de cellules diploïdes 46,XX et de cellules triploïdes 69,XXX.

Le pourcentage des cellules diploïdes et triploïdes dans les cultures de fibroblastes n'est pas précisé ; l'auteur estime que ce pourcentage est d'un intérêt limité puisque l'influence des conditions d'étude "in vitro" sur des cellules normales et anormales est difficile à évaluer.

c - Mesures précisant l'asymétrie de l'enfant :

	DROIT	GAUCHE
Hémithorax	40,5 cm	35 cm
Longueur du bras	55,5 cm	52 cm
Longueur de la jambe	66 cm	62 cm
Périmètre du biceps	20 cm	19 cm
Périmètre du milieu de l'avant-bras	15 cm	13 cm
Périmètre du poignet	13 cm	12 cm
Périmètre du milieu du mollet	24 cm	23 cm
Périmètre de la cheville	15 cm	14 cm

d - Radiologiquement : il n'y a pas de lésion osseuse, et il n'y a pas de retard de l'âge osseux lors de l'examen du poignet. L'urographie intra-veineuse et la pneumo-encéphalographie gazeuse sont normales.

e - L'électrocardiogramme est normal. L'électro-encéphalogramme montre une activité ralentie sur les deux hémisphères.

f - Examens de laboratoire : la numération de formule sanguine, la sérologie de la syphilis sont normales.

glucosémie, urée sanguine, ionogramme sanguin, calcémie, phosphorémie, créatininémie, P.B.I. (protein Bound Iodine), les transaminases S.G.O.T. - S.G.P.T. et les phosphatases alcalines sont dans les limites normales.

Les examens à la recherche d'erreurs métaboliques constitutionnelles par trouble du métabolisme des lipides, glucides et protides, sont normaux.

La fonction cortico-surrénale est normale.

- à 8 heures du matin, le taux des 17 hydroxy-cortico-stéroïdes plasmatiques (méthode de Nelson et Samuel) est de 7,5 µg/100 ml et de 12 µg/100 ml.

- à 16 heures, le taux est de 5,5 µg/100 ml et de 5 µg/100 ml.

Les 17 céto-stéroïdes urinaires par 24 heures (méthode de DREKTER)

sont à 1,8 mg.

Les 17 hydroxy cortico stéroïdes urinaires / 24 heures (Méthode de Porter et Silber) sont à 3,4 mg.

Le test à la métopirone (Méthode de Liddle) : l'enfant reçoit 250 mg de métopirone toutes les 4 heures, six fois de suite.

Les taux de 17 hydroxy cortico stéroïdes sont les suivants :

urines de contrôle	: 3,8 mg/24 heures.
Jour de la métopirone	: 4,2 mg/24 heures.
Jour après la métopirone	: 9,6 mg/24 heures.

La stimulation de la sécrétion de l'hormone de croissance (G.H.) par l'insuline est normale. (méthode de Parker et Schalch: 0,1 unité d'insuline / Kg de poids corporel). Le taux maximum à la 90ème minute est de 11 mµg/ml.

L'élimination urinaire de la F.S.H. par 24 heures est de 6 unités souris, ce qui est à la limite inférieure du taux de l'adulte.

Un frottis vaginal révèle une morphologie infantile caractérisée par la prédominance des cellules basales (cellules intermédiaires 19 %, cellules basales 81 %).

g - Origine de la triploïdie : les parents de cette enfant n'étaient pas disposés à subir un caryotype ou des études de groupes sanguins ; ceci aurait peut être permis de découvrir l'origine de la triploïdie.

Résumé :

Fille de 9 ans 1/2, présentant une héli-atrophie corporelle gauche, un retard mental modéré. Le caryotype dans le sang est 46,XX. La culture de fibroblastes après biopsie de peau, des deux côtés du corps montre une mosaïque de cellules diploïdes 46,XX et de cellules triploïdes 69,XXX.

OBSERVATION DECRIE PAR J.R. ELLIS et L.S. PENROSE (50 - 92)

..
MOSAIQUE 46,XX/69,XXX

1) Antécédents héréditaires, âge des parents :

- mère âgée de 23 ans
- père âgé de 39 ans.

L'enfant a un frère âgé de quatre ans et une soeur âgée de deux ans en bonne santé.

Sa mère présente une très discrète asymétrie corporelle. Son caryotype est normal.

2) Déroulement de la grossesse - accouchement :

La grossesse fut normale ; naissance le 2.9.1956 ; présentation du siège ; poids de l'enfant à la naissance : 2 650 g.

3) Description clinique (PENROSE 92)

L'asymétrie corporelle de cette enfant du sexe féminin fut constatée dès la naissance. Membre supérieur et membre inférieur gauches sont plus petits que ceux du côté droit. Elle tient sa tête à 9 mois, se tient debout à 14 mois, est très hypotonique.

- examen à l'âge de cinq ans :

Elle a un retard du langage et un retard mental faible évalué à 18 mois (présente à l'âge de cinq ans le développement mental d'un enfant de 3 ans et demi).

Alors qu'elle avait à deux ans et demi un caractère très désagréable, maintenant elle est calme et enjouée.

Depuis l'âge de un an et demi, elle a des crises comitiales de temps à autre, contrôlées par le phénobarbital. Les réflexes ostéo-tendineux sont normaux du côté droit ; les réflexes du bras gauche sont diminués. La coordination et le tonus musculaire sont diminués du côté gauche. Elle est droitière mais présente des troubles de l'expression verbale.

On note des bandes de pigment brun clair sur la peau des parties inférieures des deux jambes ("pigmenti incontinentia").

Le membre supérieur et le membre inférieur du côté gauche sont plus courts et plus minces que ceux du côté droit ; il y a une bascule du bassin et elle marche en se dandinant.

Radiologiquement, le crâne est symétrique ; il y a huit mm de différence dans la longueur des fémurs et 16 mm de différence entre les tibias. Les bras montrent des degrés semblables d'hémi-atrophie. Les deux mains ont deux années de différence pour l'âge osseux.

- à l'âge de six ans :

Elle présente un retard mental considérable et indiscutable ; son âge mental est de 3-4 ans. La faiblesse musculaire est généralisée et encore plus accentuée du côté gauche et elle éprouve des difficultés à se lever d'une position assise. Il n'y a pas d'anomalie cardiaque ni d'anomalie pulmonaire ni abdominale.

La largeur de la tête est de 132 mm ; la longueur est de 178 mm et l'index céphalique horizontal est à 74 (I.C.H. de 76 à 81 normalement). L'enfant a un certain degré de dolichocéphalie.

- à l'âge de 11 ans :

L'enfant a grandi considérablement et elle est d'une taille normale. Le membre inférieur gauche est plus court de 18 mm ; mais elle marche rapidement et d'un pas ferme. Elle est en bonne santé. Pendant l'examen, elle fit une crise comitiale, mais sans perte de connaissance, avec des mouvements cloniques des bras et des jambes. Par la suite, elle était coopérante et de bonne humeur.

Sa mère estime que son travail scolaire est médiocre parce qu'elle ne s'applique pas à ses leçons. Néanmoins, elle sait lire et écrire un langage simple et compter des objets jusqu'à douze unités.

- Dermatoglyphes (PENROSE 89 - 92)

On note une zygodactylie des doigts III et IV de la main gauche ; par suite les triradius interdigitaux sont anormaux.

Terminaison de la ligne A au niveau de l'éminence thénar, à la main gauche.

. Paumes

Gauche	Droite
IV t' z' 3 (1)	IV $\hat{H}$ t (4)

. Doigts

Droits						Gauches				
	I	II	III	IV	V	I	II	III	IV	V
Figures	U	W	W	U	U	U	W	W	U	U

. orteils

Gauche	Droit
W	F

. Soles

Gauche	Droite
I ^t $\hat{I}\hat{I}\hat{I}$ e z z' 3	I $\hat{I}\hat{I}\hat{I}$ $\hat{I}\hat{I}\hat{I}$ f p' z z' 3

I^t est une meilleure notation correspondant à I de l'article original. (90).

- au niveau des deux pieds, on note une zygodactylie des orteils II - IV.

4) Examens complémentaires :

- a - Caryotype : le caryotype de cette enfant, pratiqué à partir du sang périphérique et de la moëlle osseuse donne une formule normale : 46,XX.

Le caryotype fait à partir de biopsies de peau pratiquées du côté de l'hémi-atrophie corporelle et du côté opposé montre une

mosaïque de cellules diploïdes 46,XX et de cellules triploïdes 69,XXX.

Pourcentage de cellules diploïdes et de cellules triploïdes :

	Leucocytes	Fibroblastes
Novembre 1961	100/0	)
" 1962	100/0	(50/50 approxima-
Janvier 1963	100/0	) tivement
Juin 1967	100/0	(47/53 et 89/21 (deux prélèvements différents).

b - Etudes cytogénétiques : U. MITTWOCH (77 - 78) compta le nombre de corps de Barr de 1 000 cellules d'une culture de fibroblastes où cellules diploïdes et triploïdes étaient en nombre égal.

Nombre de corps de Barr dans une cellule	Nombre de cellules examinées
0	396
1	487
2	64

En mesurant l'ADN des noyaux en interphase par microdensitomètre, on constata que quelques noyaux à deux corps de Barr étaient triploïdes alors que le reste était hautement polyploïde.

Lors d'un examen de cellules non sélectionnées triploïdes et tétraploïdes, on trouva 112 cellules triploïdes avec 2 corps de Barr et 66 cellules tétraploïdes avec deux corps de Barr. La chromatine sexuelle est donc positive.

Résumé :

Enfant âgé de 11 ans et présentant une hémiatrophie corporelle, une zygodactylie des doigts III-IV de la main gauche, une hypotonie musculaire du côté de l'hémi-atrophie, une comitialité.

Le caryotype établi sur culture de sang est 46,XX ;

La caryotype sur fibroblastes établi après culture de biopsies de peau est 46,XX/69,XXX.

OBSERVATION DECRIE PAR A.W. JOHNSTON et L.S. PENROSE (63)

MOSAÏQUE 46,XX/69,XXX

1) Age des parents :

- mère : âgée de 27 ans,
- père âgé de 27 ans.
Les parents ne sont pas consanguins.

2) Description clinique :

Il s'agit d'une fille qui présente une asymétrie corporelle constatée à la naissance ; en effet le bras droit et la jambe gauche étaient plus longs que le bras gauche et la jambe droite.

Elle est examinée à nouveau à l'âge de 9 ans. L'examen montre un bras droit plus long de 2,8 cm et une jambe gauche plus longue de 3 cm, que les segments correspondants.

Les activités de cette enfant ne sont pas limitées par cette hypertrophie qui concerne toutes les dimensions. Les segments de membres plus longs sont également plus épais et plus lourds.

Les radiographies montrent un âge osseux concordant avec l'âge chronologique.

Elle semble être d'une intelligence supérieure à la moyenne, cependant les tests analytiques n'ont pas été réalisés.

3) Examens complémentaires :

a - Dermatoglyphes : les figures digitales à droite et à gauche sont peu différentes. Les bouches cubitales sur les doigts III et V à droite sont remplacées par des tourbillons sur les doigts III et V à gauche. La paume droite cependant a des figures beaucoup plus déplacées dans l'éminence hypothénar à gauche et qui comprennent un tri radius t'.

Les dermatoglyphes plantaires sont semblables des deux côtés ; cependant, à gauche, il y a un triradius f qui n'est pas représenté à droite.

- b - Caryotype : Il fut réalisé à partir de biopsie de peau du bras hypertrophié. Il a été constaté deux, ou peut - être trois cellules triploïdes.

Une deuxième biopsie fut réalisée sur la jambe hypertrophiée ; on ne trouva que des cellules diploïdes.

Actuellement, Le Professeur L.S. PENROSE (92) estime qu'il est difficile de trancher le problème, mais il pense qu'il s'agit d'une véritable mosaïque diploïde-triploïde.

Nombre de Chromosomes	< 45	45	46	47	> 47	69 ?	92 ?
Nombre de cellules comptées	4	6	123	1	1	4	1

On nota 2 cellules à 70 chromosomes
1 cellule à 74 chromosomes
1 cellules à + de 69 chromosomes.

Le caryotype de cette enfant, dans les fibroblastes, serait donc, 46,XX/69,XXX.

Résumé :

Enfant de sexe féminin, âgée de 9 ans, qui présente une hypertrophie du bras droit et de la jambe gauche.

Son caryotype établi par biopsie de la peau du bras droit est : 46,XX/69,XXX.

Chapitre II

LES OBSERVATIONS DE TRIPLÔIDIE COMPLETE

69 PAPIERNIK-BERKHAUER

69,XXY
BERNARD
SCHINDLER
EDWARDS
SCHMICKEL
PRATS
LEISTI
KEUTEL

69,XXX
BUTLER
NIEBUHR
PATERSON (1 et 2)
BEISCHER

OBSERVATION DECRIE PAR M.E. PAPIERNIK-BERKHAUER

ENFANT TRIPLOÏDE A TERME (86)

1) Antécédents héréditaires - âge des parents

- mère : 24 ans

- père : non précisé

Grossesse normale à 20 ans, avec un enfant normal de sexe féminin ; puis ayant eu successivement deux avortements spontanés au terme de deux mois et demi.

Son cycle était de 32 jours ; elle n'avait pas pris de contraceptif ; le moment de la fécondation ne peut être fixé.

2) Déroulement de la grossesse - accouchement

Apparition au cours du deuxième mois de métrorragies peu importantes. Cette menace d'avortement spontané a été traitée vigoureusement par de la Progestérone Retard, par du Duphaston, par des oestrogènes : Ethynil-oestradiol et Distilbène, avec des doses qui n'ont pas été établies complètement.

Les dosages hormonaux faits tout au long de la grossesse montrent des taux très bas.

Semaines D.R.		8	13	16	19	24	26	29	32
vol. urines	ml/24 h	860	1070	920	950	920	600	890	710
Créatinine	mg/24 h	1,09	1,02	1,15	1,20	1,04	0,70	0,84	-
Prégnandiol	mg/24 h	8,5	8	7,5	13,5	19	13,5	16	15
Folliculine	g/24 h	105	215	560	1665	2500	1950	1520	1650

Cette malade a été prise en charge à 7 mois de gestation. Le fœtus était vivant, la hauteur utérine notablement insuffisante et les dosages hormonaux pratiqués dans le service montrent des taux très faibles de Prégnandiol et surtout des oestrogènes (dosage par méthode d'Ittrich).

Les bruits du cœur disparurent deux jours avant la date de l'accouchement qui survint dix jours au-delà du terme. L'enfant était mort et macéré.

Le placenta est normal d'aspect et pèse 260 g, le cordon n'avait que deux vaisseaux à la section.

3) Description clinique

- Poids : 1.400 g ; taille : vertex-coccyx = 29 cm
vertex-talons = 43 cm.
- On note une implantation basse des oreilles avec des pavillons anormaux par absence d'hélix , un palais ogival sans division, une syndactylie bilatérale III-IV, un pied bot bilatéral avec 4 orteils se chevauchant et donnant l'aspect d'une griffe, un scrotum très petit avec testicules palpables, un pénis de petite taille et hypospade.

4) Examens complémentaires

- a) L'examen viscéral macroscopique note une hypoplasie rénale bilatérale (reins de la taille d'une noisette), des uretères et des bassins normaux, une malformation cardiaque avec oreillette unique.
- b) Caryotype : un fragment de peau a été mis en culture, culture rendue difficile par l'état de macération ; le Docteur BOUË a trouvé une triploïdie dans toutes les cellules examinées, sans que le caryotype puisse être établi complètement pour la désignation des chromosomes sexuels.
- c) Devenir de la mère : la mère a été suivie depuis à la consultation du service ; elle a présenté un nouvel avortement spontané avec un fœtus à 46 chromosomes XY. Elle est actuellement enceinte à nouveau et sa grossesse de 16 semaines montre de nouveau des faibles taux d'élimination hormonale.

Résumé

Enfant triploïde à terme, mort in utero et présentant des malformations au niveau des pieds et des mains. La mère de cet enfant a eu une grossesse perturbée, à type de menace d'avortement avec métrorragies précoces et anomalie de l'excrétion hormonale.

OBSERVATION DECRITE PAR R. BERNARD et collaborateurs (11)

.....
TRIPLÖIDIE 69,XXY

1) Antécédents héréditaires - âge des parents

père : 38 ans

mère : 27 ans

Les parents sont indemnes de toute tare et ne sont pas consanguins. Un premier enfant de sexe féminin, âgé de 27 mois est en parfaite santé.

2) Circonstances de l'accouchement

Grossesse sans incident. Accouchement prématuré à 7 mois 1/2, à domicile.

3) Etat de l'enfant à la naissance - évolution

A la naissance, l'enfant n'a pas crié tout de suite mais n'était pas cyanosé. Il est hospitalisé à l'âge de huit heures pour un ensemble de malformations.

A l'examen, la respiration est très superficielle; malgré une réanimation médicale, on note des pauses respiratoires avec des accès de cyanose. Le décès survient à la quinzième heure de la vie.

4) Description clinique

L'enfant pèse 1.800 g, mesure 41 cm et a un périmètre crânien de 32,5 cm.

L'enfant est hypothermique (34° C), a un cri faible et une respiration très superficielle.

Le segment céphalique montre un faciès vieillot avec hypertélorisme, une ébauche de rétrognathie et des oreilles petites implantées bas.

La fontanelle postérieure est très largement béante et l'on remarque une petite excoriation punctiforme à ce niveau. Il existe de plus un chevauchement des os du crâne.

L'examen viscéral est négatif, l'auscultation cardiaque et pulmonaire est normale.

Au niveau des membres, il existe une syndactylie totale bilatérale des doigts III et IV aux mains et aux pieds. Il y a un pli palmaire transverse bilatéral.

Les organes génitaux externes sont de type masculin mais anormaux ; on remarque un hypospadias pénien, un scrotum bifide et une crypt-orchidie bilatérale.

L'examen neurologique met en évidence une hypotonie généralisée, les réflexes archaïques sont absents.

5) Examens complémentaires

- a) L'étude des dermatoglyphes n'a pu être effectuée en détail en raison de l'immaturité des crêtes dermiques.
- b) Sexe chromatinien : la chromatine sexuelle n'a pas été recherchée.
- c) Caryotype : l'étude cytogénétique réalisée à partir d'une culture de leucocytes selon la technique de Grouchy a montré sur les 20 mitoses analysées la présence de 69 chromosomes de formule 66 Autosomes + XXY.
- d) L'étude anatomique a permis d'aboutir aux conclusions suivantes : le coeur est strictement normal ; par contre, des anomalies frappent l'arbre respiratoire. Il existe en effet une quadrifurcation de la bronche souche droite qui ventile donc quatre lobes séparés par des scissures. Le lobe azygos est très nettement séparé du lobe sous-jacent.
- e) L'étude histologique révèle des éléments remarquables au niveau des reins et des gonades.
 - Les reins portent l'un et l'autre des stigmates mineurs d'un état dysplasique : on remarque au niveau des papilles quelques nodules de tissu cartilagineux arrondis entourés d'un manchon concentrique de tissu conjonctif jeune. Dans le cortex et à l'extrémité de certaines pyramides existent quelques images de microkystes dystrophiques parfois réunis en bouquets.
 - Les lésions les plus originales affectent les gonades. L'une et l'autre sont de type masculin, mais le parenchyme est méconnaissable tant est intense la prolifération des éléments leydigiens. Il existe en effet des deux côtés une hyperplasie leydigienne monstrueuse dans laquelle on reconnaît quelques tubes exocrines constitués de très rares éléments sertoliens et surtout d'éléments germinaux indifférenciés. L'interstitium est occupé par la prolifération des cellules de Leydig qui sont par ailleurs très pathologiques, certains éléments étant 4 à 5 fois supérieurs en taille à leurs voisins. Les plus gros sont munis de noyaux énormes, dystrophiques, pseudo-néoplasiques, avec vacuoles oxyphiles multiples et inégales. Les cytoplasmes sont spumeux, probablement chargés de lipides, riches en corpuscules basophiles. Des colorations complémentaires permettent de conclure que ces

structures cytoplasmiques semblent représenter les éléments normaux des cellules leydigiennes, mais anormalement présents chez l'enfant nouveau-né, quantitativement et par leur irrégularité de répartition.

Résumé

Enfant né prématurément (7 mois et demi), n'ayant vécu que 15 heures et présentant une dysmorphie faciale et crânienne, une syndactylie des mains, des anomalies génitales.

Le caryotype établi à partir des leucocytes est 69,XXY dans toutes les cellules étudiées.

OBSERVATION DECRITE PAR A.M. SCHINDLER et K.MIKAMO (99)

..
TRIPLOIDIE 69,XXY

1) Antécédents héréditaires - âge des parents

père : âge non précisé

mère : âgée de 26 ans.

Les parents sont d'origine espagnole et en bonne santé ; le proposant a un frère en bonne santé.

2) Déroulement de la grossesse - accouchement

La mère présente une albuminurie et des oedèmes pendant la grossesse qui dure 39 semaines (durée établie depuis les dernières règles).

On note un hydramnios entraînant la rupture prématurée des membranes, et la délivrance spontanée de l'enfant.

Le placenta a une taille double de la normale, pesant 880 grammes. Il est histologiquement immature, et a un aspect proche de la môle hydatiforme dans le stroma des villosités.

3) Etat de l'enfant à la naissance - évolution

L'enfant présente une détresse respiratoire très grave et décède 6 heures après la naissance.

4) Description clinique

Il s'agit d'un garçon pesant 1.450 grammes et mesurant 47 cm (vertex-talon).

L'examen montrait une hypotonie majeure, les réflexes archaïques étaient absents.

Le faciès est particulier avec un hypertélorisme, un maxillaire supérieur proéminent, une déviation nasale, une grande fontanelle postérieure, une microphthalmie bilatérale avec un colobome bilatéral, une macroglossie.

Les oreilles sont petites et implantées bas.

Il y a une syndactylie cutanée bilatérale des doigts III-IV, et un pli palmaire transverse bilatéral.

L'implantation de l'ombilic est basse.

Les organes génitaux externes sont mal formés : la verge est petite, il y a un hypospadias et une cryptorchidie bilatérale.

5) Examens complémentaires

- a) Sexe chromatinien : Les recherches furent faites sur l'amnios, les cellules de la muqueuse buccale et les fibroblastes provenant de la culture de tissus. Il y a très peu de cellules à chromatine sexuelle positive dans l'amnios et le chorion. Les cellules de la muqueuse buccale et les fibroblastes ont une chromatine sexuelle négative.

Résultats de l'étude du sexe chromatinien :

tissu examiné	nombre de cellules comptées	
	chromatine positive	TOTAL
muqueuse buccale droite	0	500
muqueuse buccale gauche	0	500
tissu conjonctif de l'amnios	61	2000
tissu conjonctif du chorion	91	2000
culture de tissu cutané, à droite	0	500
culture de tissu musculaire, à gauche	0	500

- b) Caryotype : réalisé à partir du sang périphérique et de la peau prélevée sur la cuisse droite et gauche, il montre une triploïdie 69,XXY dans toutes les cellules étudiées.

L'absence d' 'X' hétéropycnotique dans les cellules somatiques fut confirmée plus tard par auto-radiographie. On ne trouva aucun 'X' tardif parmi 30 cellules étudiées par auto-radiographie.

- c) Etude anatomique :

Les testicules sont intra-abdominaux avec des épидидymes et des canaux déférents bien formés ; histologiquement, ils ont des tubes séminifères bien développés, mais en nombre très diminué, et bordés de nombreuses cellules germinales et de cellules de Sertoli. Le tissu interstitiel est envahi par une hyperplasie diffuse des cellules de Leydig.

On trouve une hydronéphrose gauche par malformation de la jonction pyélo-urétérale.

Aspect immature du cortex rénal et de tous les organes. Ceci est

en discordance avec la durée de la grossesse de 39 semaines, mais en concordance avec le poids de naissance (1.450 g), qui correspond à celui d'une grossesse de 30 à 32 semaines.

Dans le foie, on note une forte proportion de cellules hématopoïétiques, comme cela se voit à un stade plus précoce de la gestation. Les glandes surrénales sont de petite taille mais histologiquement normales.

L'étude histologique des yeux montre que le colobome intéresse le nerf optique, la choroïde, le corps ciliaire et l'iris. Il y avait des reliquats de la membrane pupillaire et la rétine était dysplasique.

- d) Aucune étude n'a été faite sur les groupes sanguins ou sériques de cet enfant.

Résumé

Enfant à terme de sexe masculin, décédé 6 heures après sa naissance. Le placenta est sub-molaire.

L'enfant présente de nombreuses malformations (oculaires, génitales, digitales).

Le caryotype, par culture de leucocytes et de fibroblastes, montre une triploïdie 69,XXY.

OBSERVATION DECRIE PAR J.H. EDWARDS et collaborateurs (49)

..

TRIPLOIDIE 69,XXY

1) Antécédents héréditaires - âge des parents

père âgé de 37 ans

mère âgée de 30 ans.

Le père est Jamaïcain et sa mère anglaise a eu auparavant trois avortements et trois enfants. Elle est schizophrène et on ne peut affirmer qu'elle n'a pris aucun médicament au moment de la conception. On sait qu'elle prenait du Largactil (chlorpromazine).

2) Déroulement de la grossesse - accouchement

La mère est atteinte d'une maladie grave de nature imprécise à la 28ème semaine, d'où le déclenchement de l'accouchement à la 32ème semaine.

La taille du placenta est le double de la taille moyenne à la 32ème semaine (22x16x4 cm d'épaisseur). Cordon de 35 cm. Macroscopiquement, il est d'apparence pathologique et on note une grande zone d'aspect hydatiforme. Histologiquement il y a une môle hydatiforme partielle avec dégénérescence des villosités et du trophoblaste.

3) Etat de l'enfant à la naissance

Enfant cyanosé et oedémateux. Les pieds et les mains ont un oedème très ferme. Il présente une détresse respiratoire majeure et décède au bout de 7 heures.

4) Description clinique

Son poids est de 1.700 grammes et sa taille de 41 cm.

Fontanelle postérieure de grande taille, les bords pariétaux sont dentelés. Fontanelle antérieure normale par l'aspect de la configuration.

Par ailleurs, le crâne et les sutures sont normaux. Le périmètre crânien est de 32 cm.

Oreilles petites et implantées bas ; l'hélix de chaque oreille est très accentué et replié.

Les yeux sont écartés de 1,8 cm et la largeur de chaque oeil du centre à la commissure des paupières est de 2 cm. L'oeil droit est anormalement petit. Les deux pupilles sont très excentriques et touchent

les régions conjonctivales inféro-internes. Colobome bilatéral au niveau de la partie interne de chaque iris.

Nez, bouche, menton sont de taille et de forme normales. Palais très ogival.

Extrémités cyanosées et oedématisées. Pli palmaire transverse bilatéral. Zygodactylie des doigts II et III.

Les pieds sont normaux, mais le petit orteil droit recouvre le quatrième orteil. Un sillon profond sépare le gros orteil des autres orteils, au niveau des deux pieds.

Les organes génitaux externes sont ambigus et peuvent être interprétés soit comme étant un clitoris très anormalement hypertrophié, soit comme étant un hypospadias majeur avec une cryptorchidie. Les tissus oedémateux du scrotum bifide ou des grandes lèvres s'étendent en arrière jusqu'aux fesses. A l'origine antérieure de ces tissus, il y a une petite protubérance tissulaire presque sphérique. L'orifice urétral est nettement visible. Il n'y a pas de petites lèvres ; il n'y a pas d'orifice vaginal.

5) Examens complémentaires

a) Sexe chromatinien : Dans les cellules de la muqueuse vésicale, l'examen de plusieurs milliers de cellules ne montra aucun corps de Barr (normalement les corps de Barr sont présents dans 80 % des cellules de la muqueuse vésicale de la femme).

b) Sexe nucléaire : Les polynucléaires ont un aspect un peu inhabituel avec des ponts plutôt longs et étroits entre les lobes et quelques cellules ayant un nombre inhabituel d'appendices ont été vues. Il n'a été vu aucun drumstick.

c) Caryotype : La culture des fibroblastes par biopsie de peau des différentes parties du corps montra une triploïdie 69,XXY. Un chromosome inhabituel fut observé ; c'était un grand chromosome acrocentrique, avec des bras courts. Il a été également observé chez la mère mais non chez le père.

La triploïdie est restée constante parmi plus de 100 cellules qui ont été examinées dans trois laboratoires différents.

d) Examen anatomique :

Testicules et déférents sont identifiés. Histologiquement, on note la présence de cellules germinales. Le tissu interstitiel est très développé et prédomine sur les tubes séminifères. Pas de structure ovarienne.

Les reins, les uretères, la vessie ont une taille normale. Histologiquement, il y a de 6 à 8 générations de glomérules et il n'y a pas de zone néphrogénique sous capsulaire. Habituellement, une

zone néphrogénique est évidente à la 32ème semaine.

Le coeur est normal.

Pas d'anomalie de l'appareil broncho-pulmonaire sauf membrane hyaline. Diaphragme normal.

Pas d'anomalies du tractus digestif et des structures annexes. Le foie et la rate ne sont pas soudés. L'examen histologique du foie montre une érythropoïèse active.

Le thymus, la glande thyroïde, les glandes surrénales sont normales, mais ces dernières sont petites.

La faux du cerveau et la tente du cervelet sont normales. Le cerveau et la moelle épinière sont de taille et d'aspect normaux. Les différentes coupes ne montrent aucune anomalie.

e) Dermatoglyphes

Paumes (PENROSE, 92)

gauche	droite
t' z z' 1 (9)	III t z 3 (9)

Doigts (PENROSE, 89)

Droits							Gauches				
	I	II	III	IV	V		I	II	III	IV	V
Figures	W	U	W	W	U		W	R	W	R	R

f) Groupes sanguins, groupes sériques et enzymes érythrocytaires des parents et de l'enfant :

Tous ces marqueurs, à l'exception du groupe ABO et du groupe Rhésus sont rigoureusement semblables chez le père et chez la mère. On ne peut en tirer aucune conclusion valable pour l'origine de la triploïdie.

Résumé

Enfant prématuré ayant une gestation de 32 semaines. Le placenta présente une dégénérescence molaire partielle.

Enfant décédé après 7 heures de vie. Il présente différentes malformations: colobome bilatéral, zygodactylie des doigts II et III ; des organes génitaux très ambigus (hypospadias majeur et cryptorchidie).

Le caryotype par culture de fibroblastes est 69,XXY. La chromatine sexuelle est négative.

OBSERVATION DECRIE PAR R. SCHMICKEL et collaborateurs (100)

TRIPLOIDIE 69,XXY

1) Antécédents héréditaires - âge des parents

- parents d'origine caucasienne
- mère : âgée de 29 ans
- père : âgé de 32 ans.

La mère a subi une radiothérapie pour un acné, à l'âge de 14 ans.

Le proposant a deux frères et soeurs en bonne santé.

2) Déroulement de la grossesse-acouchement

Métrorragies pendant le premier trimestre.

Accouchement normal après 39 semaines de grossesse d'un garçon.

Le placenta est de grande taille, oedémateux et mou ; l'étude histologique n'a pas été faite.

3) Etat de l'enfant à la naissance

A la naissance, l'indice d'Apgar est à 4.

L'enfant présente une détresse respiratoire néo-natale très grave, il décède moins de deux heures après la naissance.

4) Description clinique

L'enfant pèse 2.500 grammes et a de nombreuses malformations.

Il a une microphthalmie bilatérale avec un hypertélorisme, un colobome irien bilatéral et inféro-médian.

Les oreilles sont implantées bas, avec un hélix incomplet et un lobule absent.

Il y a une syndactylie cutanée des doigts III-IV des mains et des pieds. L'enfant a un pli palmaire transverse bilatéral et a des tourbillons sur les dix doigts.

La verge et le scrotum sont bien formés, mais il y a une cryptorchidie gauche.

Enfin, on trouve un myélo-méningocèle de 4 cm de long dans la région lombo-sacrée.

5) Examens complémentaires

a) Sexe chromatinien : Sur les noyaux des cellules de culture de

peau, les corps de Barr sont présents dans 32 % des cellules.

b) Caryotype : La culture des leucocytes du sang périphérique et de fibroblastes de biopsies de peau prélevée aux côtés droit et gauche de l'enfant montre une triploïdie 69,XXY.

c) Etude anatomique :

- Le cerveau pèse 235 grammes (poids normal pour le poids de l'enfant : 300 g). Le cervelet reposait sur une moelle aplatie et allongée et les amygdales cérébelleuses plongeaient à travers le trou occipital dans le canal médullaire (malformation d'Arnold-Chiari).
- Les hémisphères cérébraux sont symétriques et contiennent des ventricules latéraux très dilatés. Le troisième ventricule et l'aqueduc de Sylvius sont normaux. Les circonvolutions cérébrales sont petites et irrégulières. Le corps calleux est rudimentaire, mais les hémisphères cérébraux ne sont pas soudés. De grandes portions de substance grise hétérotopique font protrusion dans le ventricule latéral.
- Macroscopiquement, une zone proliférative de recouvrement persiste autour des ventricules. La surface dorsale du myélo-méningocèle est faite de tissu nerveux vascularisé, recouverte par une mince couche de tissu conjonctif fibreux. A ce niveau, on ne voit pas de canal épendymaire dans la moelle épinière.
- Le coeur (29 grammes), les grands vaisseaux, le foie (103 g), la rate (8 g), le tube digestif, le thymus, le pancréas, les glandes surrénales, la glande thyroïde, les uretères, la vessie, la prostate, sont normaux macroscopiquement et microscopiquement.
- Trachée, bronches, poumons sont bien formés ; mais les poumons sont atélectasiés. Le rein gauche (12 g) est plus grand que le rein droit (8 g) ; ils sont normaux macroscopiquement et microscopiquement.
- Le testicule gauche est dans le canal inguinal. Histologiquement, les tubes séminifères sont normaux, mais peu nombreux. Surtout ils sont entourés par un nombre très élevé de grandes cellules interstitielles.
- des radiographies de tout le corps, prises après le décès, montrent une ossification normale et un bassin normalement formé pour un enfant à terme.

d) Analyses cellulaires : la microspectrophotométrie à deux longueurs d'ondes indiqua que les cellules du foie, des pédoncules cérébraux, de la peau, et des reins de cet enfant contenaient environ 50 % d'ADN de plus que les cellules d'un enfant témoin (4,64 unités contre 2,76 unités).

Le contenu en ADN des grandes cellules interstitielles du testicule correspond à la surface de la courbe indiquant des valeurs hexaploïdes.

Les taux en protéines, ADN, ARN, des cellules triploïdes furent comparés aux taux des fibroblastes normaux de contrôle. Les taux en protéines et en ARN des cellules triploïdes sont doublés. D'une manière générale, la taille des cellules triploïdes est le double de celle des cellules diploïdes.

e - Analyse des groupes sériques et érythrocytaires :

Groupes sanguins des parents et de l'enfant :

	A.B.O.	Rhésus	M.N.S.	Duffy	Xg
Mère	A ₂ O	DCe/dce	MNS $\bar{s}$	Fy ^a /Fy ^a	Xg ^{a-}
Père	O	dce/dce	NNs $\bar{s}$	Fy ^a /Fy ^a	Xg ^{a-}
Enfant	A ₂ O	DCe/dce/ce	MNN $\bar{s}$	Fy ^a /Fy ^a	Xg ^{a-}

L'expression antigénique érythrocytaire des cellules triploïdes fut comparée à celle des cellules diploïdes par l'étude des dosages antigéniques (Méthode de Race et Sanger). Les anticorps des sérums furent choisis pour distinguer les cellules homozygotes des cellules hétérozygotes.

Malgré le caractère hétérozygote de l'enfant pour les antigènes Rhésus "c" et "e" et l'antigène N du système MNS, les cellules de l'enfant ont donné des résultats semblables à ceux des personnes homozygotes pour des antigènes. Les résultats de ces dosages sont compatibles avec le postulat selon lequel la force antigénique érythrocytaire est directement proportionnelle à la dose de gène.

f - Sensibilité virale : Les cellules de la trisomie G ou de la trisomie E sont plus disposées à des modifications par le virus SV40. Dans les cultures cellulaires en division la proportion de fibroblastes humains qui développent l'antigène tumoral spécifique du virus, l'antigène T, 72 heures après l'infection par le virus SV40 correspond à la proportion de cellules qui sont transformées par le virus SV40.

Utilisant la technique modifiée d'Aaronson et Todaro, on a trouvé que la réponse au SV40 des cellules triploïdes de la peau mises en culture est semblable à la réponse des cellules diploïdes mises en culture.

72 heures après l'infection, l'antigène T est présent dans 7,8 % ($\pm 2,8$) des cellules triploïdes, dans 8,8 % ($\pm 1,9$) des cellules diploïdes normales, et dans 18,1 % des cellules de la trisomie G.

g - Origine de la triploïdie : L'étude des groupes érythrocytaires et sériques de l'enfant et de ses parents n'a pas permis d'établir l'origine de la triploïdie. Le caryotype des parents n'a pas été fait.

Résumé :

Enfant né à terme, décédé 2 heures après la naissance.

Placenta de grande taille et oedémateux. L'enfant présente un colobome irien, une syndactylie cutanée des doigts III-IV, des pieds et des mains, et un myéloméningocèle.

La caryotype, établi par culture de leucocytes et des fibroblastes montre une triploïdie 69,XXY.

La chromatine sexuelle est positive.

OBSERVATION DECRITE PAR J. PRATS et collaborateurs (95)

TRIPLOIDIE 69,XXY

1) Antécédents héréditaires - âge des parents :

- père âgé de 27 ans
- mère âgée de 24 ans.

Pas de consanguinité chez les parents ; aucune grossesse anormale, aucune maladie familiale n'est à signaler. Pas de grossesse antérieure. Le caryotype des parents est normal.

2) Déroulement de la grossesse - accouchement :

Grossesse normale de 40 semaines. Césarienne. Naissance d'un garçon.

Le placenta est de grande taille avec dégénérescence molaire macroscopique ; il n'a pas été étudié histologiquement.

3) Etat de l'enfant à la naissance :

A la naissance, on note une hypotonie, un réflexe de Moro faible, et une bradycardie à 60/minute.

La respiration est régulière mais l'état général est très mauvais. Il ne cesse de se dégrader et l'enfant décède au bout de 36 heures dans un tableau d'hématémèse massive.

4) Description clinique :

L'enfant pèse 2 430 grammes, sa taille n'est pas précisée. Périmètre crânien à 38 cm. Hydrocéphalie ; les sutures sont larges ; les régions pariéto-temporales sont minces et parcheminées.

Le front est bombé ; il y a une ensellure nasale.

Microphthalmie, discrète exophthalmie bilatérale, hypertélorisme.

Oreilles implantées bas.

Le périmètre thoracique est de 28 cm.

Les mains sont crispées, les doigts en flexion enserrant le pouce.

Il y a des pied bots bilatéraux avec une syndactylie bilatérale partielle des orteils I - II.

Les jambes sont en abduction.

L'enfant a un myéloméningocèle dans la région lombo-sacrée.

Les organes génitaux externes sont mal formés ; la verge est très petite et la cryptorchidie est bilatérale. Il y a un hypospadias pénien et un scrotum bifide.

5) Examens complémentaires :

a - Sexe chromatinien : la chromatine sexuelle a été recherchée dans les préparations histologiques. 12 % des cellules de Leydig et 10 % des cellules réticulaires du thymus ont un corps de Barr.

b - Caryotype : la culture des leucocytes du sang périphérique est réalisée par la méthode de Moorhead ; 50 cellules ont été étudiées : 35 cellules avaient une formule 69,XXY
15 cellules avaient un nombre de chromosomes variant entre 64 et 68 ; ceci étant dû à des artefacts techniques.

c - Etude anatomique :

- le liquide céphalo-rachidien est abondant dans la boîte crânienne. Le cerveau pèse 290 grammes et apparaît extérieurement normal avec un nombre très augmenté de petites circonvolutions ; mais il n'y a pas de micro-circonvolution véritable. Les lobes olfactifs sont normaux. Après section du cerveau, on note des ventricules latéraux très dilatés. Il n'y a pas d'aqueduc de Sylvius identifiable. Le 4ème ventricule est normal mais les parois du 3ème ventricule sont rugueuses et il n'y a pas de corps calleux. Les méninges ont un aspect congestif au niveau de la base du cerveau et de la région sous-tentorielle.

- Histologiquement, il y a des signes d'oedème cérébral et d'infiltration spongieuse corticale entre la substance grise corticale et la substance blanche. Les neurones sont disposés irrégulièrement avec de grands noyaux et une chromatine granuleuse.

- Les poumons (Poids : 70 grammes) ont des plages hémorragiques

étendues. La plupart des alvéoles pulmonaires sont remplies par des érythrocytes, des cellules épithéliales desquamées et du vernix caseosa.

- Le coeur (18 grammes) est macroscopiquement normal, mais les muscles papillaires du myocarde ont des plages de fibrose centrale avec des foyers de calcifications. On voit de petites plages de fibrose dans le myocarde pariétal.
 - Les reins sont macroscopiquement normaux. Histologiquement le rein droit, de structure grossièrement normale, présente une sclérose glomérulaire marquée avec une fibrose des capsules des glomérules. Le rein gauche est dysplasique avec des tubules immatures, des foyers de blastème métanéphrotique dans la zone corticale moyenne et profonde. Il y a de plus un stroma fibreux interstitiel hypertrophié et quelques foyers de tissu cartilagineux.
 - Le foie est normal à la coupe et présente une érythropoïèse active.
 - Les glandes surrénales sont hypoplasiques, pesant 2 grammes ; histologiquement la cortico-surrénale est très mince.
 - Le pelvis est normal.
 - Les testicules sont en situation inguinale ; les tubes séminifères ont un diamètre normal avec des spermatogonies. Il y a une hyperplasie frappante des cellules interstitielles de Leydig.
 - D'une manière générale, les noyaux sont anormalement grands dans tous les organes. Le diamètre moyen des noyaux des hépatocytes est de $8,937 \pm 0,075$ m. Il y a statistiquement une différence entre ces résultats et les résultats des cinq contrôles effectués chez des enfants normaux, de même âge et de même poids ; en conclusion la taille des noyaux de cet enfant est de 50 % supérieur à la taille des noyaux des cellules diploïdes.
- d - Radiologiquement : le crâne est dolichocéphale. L'ossification du sommet du crâne (surtout au niveau de l'os frontal) est irrégulière ; et il y a des lacunes osseuses.
- La base du crâne tend à être verticale et il y a un diastasis des os de la base du crâne.
- Il y a des images punctiformes sur les deux tarses, évoquant une chondrodystrophie.

Résumé :

Enfant né à terme, décédé après 36 heures de vie. Le placenta présente une dégénérescence molaire.

L'enfant a un myélo-méningocèle, des pied-bots, une syndactylie des orteils, un hypospadias avec cryptorchidie.

La chromatine sexuelle est faiblement positive (10 %).

La culture de leucocytes montre une triploïdie 69,XXY.

OBSERVATION DECRIE PAR J. LEISTI et collaborateurs (69-70)

..
TRIPLOIDIE 69,XXY

1) Antécédents héréditaires, âge des parents :

- mère : âgée de 23 ans, en bonne santé.
- père : sans précision.

Les parents ne sont pas consanguins ; il n'y a pas de personnes mal formées dans la famille. Il s'agit de la deuxième grossesse ; le proposant a un frère en bonne santé.

2) Déroulement de la grossesse, Accouchement :

Grossesse sans complication de 41 semaines.

Naissance d'un enfant en bon état général.

- . le placenta est de grande taille, oedémateux et pèse 1350 grammes.
- Il n'a pas été étudié histologiquement.

3) Etat à la naissance :

L'enfant pèse 2 830 g et a une taille de 49 cm (vertex - talon).

Le score d'Apgar est de 7 à la première minute et de 8 à la quinzième minute.

L'enfant a vécu 7 jours.

Lors de son admission à l'hôpital, son état général était assez bon mais l'enfant était un peu hypotonique ; le réflexe de Moro, le grasping et le sucking réflexes étaient faibles.

Pendant 4 jours, l'état général fut relativement bon ; mais les épisodes de spasticité et les difficultés respiratoires apparurent. Hypotonie et absence de réactivité s'aggravèrent peu à peu et l'enfant décéda au 7ème jour.

A son admission, le pH était de 7,28 (base excess : - 11,7) ; pendant les 4 premiers jours le base excess était à - 8, et le pH à 7,36 - 7,23. Lors des derniers jours, l'acidose ne s'aggrava pas si l'on excepte les valeurs finales du pH 6,96 (B.E. - 9,8) peu d'heures avant le décès.

Cependant l'hypercapnie augmentait avec les difficultés respiratoires. Il n'y avait pas d'hypoglycémie.

4) Description clinique (LEISTI 70).

- Le visage était un peu carré avec un discret hypertélorisme, des fissures palpébrales : horizontales et étroites, des paupières très oedématisées : (l'oedème régressa peu à peu).
- L'arête du nez est peu marquée mais le nez est pointu, la lèvre supérieure est longue. Le front est un peu fuyant ; l'arcade sourcillière est peu marquée.
- La fontanelle postérieure est de grande taille (5,5 x 2,5 cm) et a des bords pariétaux irréguliers.
- Les cheveux sont blancs argentés et ils s'arrêtent à une hauteur normale de la nuque.
- Les oreilles sont petites et implantées bas.
- Il y a une microphthalmie bilatérale. Les cornées sont très étroites. Au niveau de l'oeil droit, la pupille est petite, allongée et déplacée dans l'angle interne de l'oeil. A gauche, l'iris forme un diaphragme qui empêche la vision du fond d'oeil.
- Le palais est ogival ; il y a une micrognathie.
- A la naissance, le dos des pieds et des mains était très oedématisé (oedème qui diminuera peu à peu). Les poignets sont fléchis et les doigts étroitement serrés contre la paume des mains.
- On note une syndactylie cutanée complexe et bilatérale des doigts III- IV et une syndactylie partielle des doigts II- III.
- Les pouces sont hyper-extensibles et on note une contracture en flexion de l'articulation inter-phalangienne proximale des deux petits doigts.
- Les pieds sont de grande taille. Il y a une syndactylie cutanée bilatérale des orteils II- IV et il y a un grand espace entre les orteils I et II.
- Il y a une ambigüité sexuelle ; on note un organe péno-clitoridien de petite taille avec hypospadias, bifidité scrotale. Les gonades ne sont pas palpables.
- Il n'y a pas de lésions radiologiques des os.

5) Examens complémentaires :

- a - Sexe chromatinien : la chromatine sexuelle est négative (étude de 500 cellules de frottis de muqueuse buccale).
- b - Sexe nucléaire : aucun drumstick n'a été constaté parmi 200 polynucléaires neutrophiles.
- c - Caryotype : il fut pratiqué à partir du sang périphérique, de biopsies du testicule gauche, des reins, des poumons et du fascia lata gauche. Il n'y avait aucune mosaïque, le caryotype est 69,XXY.
- d - Auto-radiographie : pratiquée sur 35 leucocytes, elle ne montra aucun "X" tardif.
- e - Dermatoglyphes (LEISTI 70) : pli palmaire transverse bilatérale. Les triradii axiaux sont déplacés au milieu de la main. Des boucles interdigitales sont notées dans l'espace IV. Une boucle cubitale est notée sur cinq doigts ; une boucle radiale sur deux doigts et un tourbillon sur trois doigts.
- f - Constatations anatomiques :
 - . Organes génitaux : on note l'existence d'un utérus, de deux trompes, de deux épididymes, et de deux testicules intra-abdominaux. Histologiquement, il y a une hyperplasie des cellules de Leydig avec un cytoplasme de grande taille et des tubes séminifères avec des cellules germinales de temps à autre.
 - . Le cerveau : il est approximativement normal.
 - . Les reins : ils sont dysplasiques ; la moitié, environ des glomérules présente une prolifération fibreuse des cellules épithéliales de la capsule de Bowman et une sclérose des vaisseaux glomérulaires.
 - . Les surrénales sont anormalement petites, pesant ensemble 2 g.
 - . Les yeux : l'oeil droit a un diamètre de 16 mm et le diamètre de la cornée est de 6 mm. Après section verticale, on nota un cristallin ectopique dans la partie inférieure de l'oeil et d'un diamètre de 6 mm ; le cristallin présentait une cataracte.

Le corps vitré est de consistance liquide et il y a un colobome total de l'uvée.

à gauche les constatations sont identiques.

Histologiquement, la cornée droite possède toutes les couches, mais la membrane de Bowman est considérablement réduite. L'angle irido-cornéen supérieur est mal différencié. L'iris a des taches de Fuchs et quelques longs éléments du corps ciliaire adhérent à la surface postérieure de l'iris. Le canal de Schlemm inférieur est absent et l'iris est représenté par un petit moignon qui est suivi d'une plage d'épithélium ciliaire. Un colobome typique de l'uvée s'étend jusqu'à la papille incluse. A cet endroit il n'y a ni rétine ni uvée. L'examen du cristallin montre une cataracte nucléaire typique.

Le nerf optique est désorganisé et constitué de tissu glial et conjonctif. Dans la moitié supérieure, la rétine a un état très marqué de différenciation.

Cependant au niveau des récepteurs, on observe quelques éléments P.A.S. positifs.

Au niveau de l'oeil gauche, les constatations sont semblables, mais en plus on trouve dans le cristallin une petite cavité bordée d'une capsule semblable à la capsule du cristallin ; il s'agit probablement d'une ombilication du cristallin.

(Constatation décrite par A. TARKKANEN 103).

Résumé :

Enfant né à terme, décédé au 7ème jour.

Placenta de 1 350 grammes.

On note des malformations du visage, une syndactylie bilatérale, des pieds et des mains, des organes génitaux externes très ambigus, un utérus, des trompes et des testicules intra-abdominaux.

Le caryotype dans tous les tissus est 69,XXY.

L'auto-radiographie ne montre pas d'X tardif.

OBSERVATION DECRIE PAR J. KEUTEL et collaborateurs (66)

..
TRIPLOIDIE 69,XXY

1) Antécédents héréditaires - âge des parents :

- père : 24 ans
- mère : 22 ans.

C'est la deuxième grossesse. Le premier enfant né en 1967 est une fille en bonne santé.

- La mère a eu dans son enfance la roséole, la coqueluche, la rougeole, les oreillons. A l'âge de sept ans, on a fait l'exérèse d'une tumeur de la paroi abdominale, au dessus de l'ombilic. Après renseignements, elle a été traitée pour une tumeur fibreuse riche en cellules et avec polymorphie nucléaire; enfin elle fut traitée par radiothérapie à deux champs avec une dose superficielle de 2 000 r.
- A l'âge de huit ans, elle a eu un ictère (hépatite ?). La mère n'a jamais eu d'avortement ; elle n'a jamais été traitée par des hormones et en particulier par des contraceptifs oraux.
- Le caryotype des parents est normal.

2) Déroulement de la grossesse - accouchement :

- Pour cette deuxième grossesse, elle a eu ses dernières règles fin janvier 1968. Les trois mois suivants, elle a eu trois hémorragies génitales peu importantes.
- A la troisième semaine de grossesse, la mère a eu une infection grippale. Du 4ème au 8ème mois, elle a souffert de "rhume des foies". Dans les dernières semaines de grossesse, elle a souffert de névralgies cervicales, traitées par diathermie - onde courtes. La date de perception des mouvements fœtaux et l'engagement de l'enfant concordèrent avec la date des dernières règles.
- L'accouchement eu lieu le 18.10.1968 après une grossesse de 36 semaines. Il se termina en utilisant le vacuum extractor. Après rupture de la poche des eaux, il y a eu évacuation de 2 000 ml de liquide amniotique de couleur brun café. Le cordon ombilical avait 45 cm de long et était oedématisé ; il y avait deux artères et une veine.

- A trois centimètres de l'ombilic, le cordon ombilical porte une petite vésicule pédonculée d'un diamètre de 12 mm recouverte d'épithélium amniotique. Cette bulle est remplie d'un liquide séreux et n'a pas de revêtement intérieur épithélial.
- Le placenta pèse avec ses annexes 1 710 g, et a comme mensurations 20 x 22 x 5,5 cm.

Sous le tissu chorial, on trouve un thrombus épais de 4 cm, pesant 340 g, de couleur rouge - noirâtre, de consistance élastique et molle, d'une surface des 2/3 de celle de la surface du placenta foetal.

Immaturité histologique des tissus placentaires.

Diamètre des villosités augmenté, en raison de l'augmentation prédominante des parties cellulaires et aussi de l'oedème du stroma ; de temps à autre on note des couches de cellules de Langhans proliférantes. Très nombreuses mitoses dans le cytotrophoblaste et le stroma des villosités.

Capillaires des villosités mal formés.

Revêtement des villosités à caractère très syncytial, avec des noyaux cellulaires de grande taille et transparents.

3) Etat de l'enfant à la naissance :

Enfant de sexe masculin d'un poids de 1 850 g et d'une taille de 41 cm, il est apnéique.

La réanimation par insufflation intra-trachéale fut abandonnée en raison de l'apparition rapide d'un emphysème sous-cutané cervical. Le décès survint quinze minutes après la naissance.

4) Description clinique :

Discret oedème du visage, plus marqué au niveau des paupières. Brachycéphalie. Racine du nez élargie. Pavillon des oreilles mal ourlé. Petite bouche. Fissure palatine médiane.

Il n'y a pas de colobome irien.

Syndactylie cutanée bilatérale des doigts III et IV. Pli palmaire transverse bilatéral. Contracture en flexion du Vème doigt des deux côtés.

Pieds déformés avec flexion dorsale des orteils et en particulier des gros orteils.

Myélo-méningocèle de la région lombaire basse.

Organes génitaux externes masculins. Les testicules ne sont pas palpables dans le scrotum.

5) Examens radiographiques :

- . Spina-bifida de L_{III} à S_I.
- . Les phalanges des doigts II et IV paraissent déformées en pain de sucre. Le bout distal des phalanges terminales de tous les doigts est en forme de massue.
- . Le point d'ossification de l'épiphyse distale du fémur gauche est normal ; à droite il n'est pas encore visible.
Le point d'ossification de l'épiphyse proximale du tibia est nettement calcifié des deux côtés ; celui du côté droit paraît de plus grande taille que celui du côté gauche.

6) Etude anatomique :

- . Calcification anormalement peu étendue des os du crâne et de l'occiput avec petite fontanelle largement béante.
- . Aplasie partielle de la faux du cerveau. Le sinus longitudinal supérieur est cependant bien développé.
- . Hypoplasie de la tente du cervelet, qui est représentée seulement par une mince bandelette latérale.
- . Platybasie. Selle turcique aplatie. L'hypophyse n'est pas reconnaissable macroscopiquement.
- . La fosse occipitale postérieure est en forme d'entonnoir. Absence de fermeture de l'arc de la première vertèbre cervicale. Le cervelet en forme de cône plonge dans le canal médullaire élargi (malformation d'Arnold-Chiari).
- . Communication inter-ventriculaire de petite taille.
- . La capsule renfermant la glande surrénale gauche (de la taille d'un petit pois) se trouve dans la coupole diaphragmatique gauche. Hypoplasie des deux surrénales.
- . La partie gauche du foie est poly-lobée. Ectasie de l'iléon terminal.

L'état de l'enfant s'aggrave très rapidement (défaillance cardiaque). Le pH du sang capillaire à la 12ème heure est à 7,08 et malgré une digitalisation rapide la défaillance cardiaque s'aggrave. Décès à la 23ème heure.

4) Description clinique :

Il s'agit d'un enfant de sexe féminin, pesant 1 825 g (inférieur de 10 % au poids de l'âge gestationnel). Sa taille (tête-talon) est de 41,5 cm et sa taille (vertex-coccyx) est de 29 cm. Son périmètre crânien (occiput-front) est de 30,5 cm (25 % inférieur à la normale).

La fontanelle antérieure mesure 3 x 2,5 cm et la fontanelle postérieure mesure 7 x 3 cm.

Le visage est plat avec un hypertélorisme évident (diamètre interpupillaire de 3,5 cm). Les yeux ont des cornées petites et ovales et un colobome irien à 6 heures.

La lèvre supérieure est longue, mais la bouche et le palais sont normaux.

Les oreilles sont mal ourlées et implantées bas; mais les conduits auditifs externes sont normaux.

Le cou est un peu court ; il n'y a aucune anomalie du thorax et de l'abdomen.

La rate est palpable à trois centimètres au dessous du rebord costal gauche.

Les deux bras sont semblables ; chacun ayant deux plis au coude et un au milieu de l'avant-bras.

Il y a un pli palmaire transverse bilatéral, les plis de flexion distaux sont absents sur les doigts II et IV de chaque main. Trois plis de flexion sont présents sur le cinquième doigt de chaque main mais les deux plis proximaux sont très près l'un de l'autre. Les pouces sont en position proximale. Les ongles sont bien développés et très bombés.

Au niveau des pieds, les gros orteils sont courts et le premier espace inter digital gauche est large. Les 2ème et 3ème orteils des deux côtés sont longs avec des terminaisons bulbeuses. Le 5ème orteil gauche est très petit. Au niveau du pied droit le 2ème orteil chevauche le 3ème orteil.

5) Examens complémentaires :

a - Sexe chromatinien : Dans les fibroblastes :

67 noyaux, soit 32,5 % ont un seul corps de Barr

134 noyaux, soit 65 % n'ont pas de corps de Barr.

5 noyaux, soit 2,5 % ont deux corps de Barr ; et en considérant leur taille, deux d'entre eux sont probablement hexaploïdes (6n).

La chromatine sexuelle est positive.

b - Caryotype : Il est étudié sur culture du sang périphérique et de peau prélevée après le décès.

Dans les deux tissus, le caryotype est celui d'une triploïdie 69,XXX.

Quelques cellules présentaient un nombre inférieur de chromosomes ; les chromosomes manquant furent considérés comme ayant été perdus pendant la préparation.

c - Surface des images photographiques des noyaux :

La surface nucléaire moyenne est de 26 unités². Il y a un seul pic dans la courbe de fréquence indiquant ainsi la présence d'une seule population cellulaire.

La surface moyenne des noyaux témoins d'une femme normale (46,XX) est de 16 unités².

Les noyaux triploïdes ont ainsi une surface 60 % plus grande que la surface des noyaux témoins.

d - Constatations anatomiques :

- Coeur :

Le ventricule droit est considérablement dilaté, il y a une large communication inter-auriculaire (ostium secundum, 1,2 x 0,9 cm) et une petite communication inter-ventriculaire haute (0,4 cm de diamètre).

Les valves aortiques et pulmonaires n'ont que deux valvules.

L'état de l'enfant s'aggrave très rapidement (défaillance cardiaque). Le pH du sang capillaire à la 12ème heure est à 7,08 et malgré une digitalisation rapide la défaillance cardiaque s'aggrave. Décès à la 23ème heure.

4) Description clinique :

Il s'agit d'un enfant de sexe féminin, pesant 1 825 g (inférieur de 10 % au poids de l'âge gestationnel). Sa taille (tête-talon) est de 41,5 cm et sa taille (vertex-coccyx) est de 29 cm. Son périmètre crânien (occiput-front) est de 30,5 cm (25 % inférieur à la normale).

La fontanelle antérieure mesure 3 x 2,5 cm et la fontanelle postérieure mesure 7 x 3 cm.

Le visage est plat avec un hypertélorisme évident (diamètre interpupillaire de 3,5 cm). Les yeux ont des cornées petites et ovales et un colobome irien à 6 heures.

La lèvre supérieure est longue, mais la bouche et le palais sont normaux.

Les oreilles sont mal ourlées et implantées bas; mais les conduits auditifs externes sont normaux.

Le cou est un peu court ; il n'y a aucune anomalie du thorax et de l'abdomen.

La rate est palpable à trois centimètres au dessous du rebord costal gauche.

Les deux bras sont semblables ; chacun ayant deux plis au coude et un au milieu de l'avant-bras.

Il y a un pli palmaire transverse bilatéral, les plis de flexion distaux sont absents sur les doigts II et IV de chaque main. Trois plis de flexion sont présents sur le cinquième doigt de chaque main mais les deux plis proximaux sont très près l'un de l'autre. Les pouces sont en position proximale. Les ongles sont bien développés et très bombés.

Au niveau des pieds, les gros orteils sont courts et le premier espace inter digital gauche est large. Les 2ème et 3ème orteils des deux côtés sont longs avec des terminaisons bulbeuses. Le 5ème orteil gauche est très petit. Au niveau du pied droit le 2ème orteil chevauche le 3ème orteil.

5) Examens complémentaires :

a - Sexe chromatinien : Dans les fibroblastes :

67 noyaux, soit 32,5 % ont un seul corps de Barr

134 noyaux, soit 65 % n'ont pas de corps de Barr.

5 noyaux, soit 2,5 % ont deux corps de Barr ; et en considérant leur taille, deux d'entre eux sont probablement hexaploïdes (6n).

La chromatine sexuelle est positive.

b - Caryotype : Il est étudié sur culture du sang périphérique et de peau prélevée après le décès.

Dans les deux tissus, le caryotype est celui d'une triploïdie 69,XXX.

Quelques cellules présentaient un nombre inférieur de chromosomes ; les chromosomes manquant furent considérés comme ayant été perdus pendant la préparation.

c - Surface des images photographiques des noyaux :

La surface nucléaire moyenne est de 26 unités². Il y a un seul pic dans la courbe de fréquence indiquant ainsi la présence d'une seule population cellulaire.

La surface moyenne des noyaux témoins d'une femme normale (46,XX) est de 16 unités².

Les noyaux triploïdes ont ainsi une surface 60 % plus grande que la surface des noyaux témoins.

d - Constatations anatomiques :

- Coeur :

Le ventricule droit est considérablement dilaté, il y a une large communication inter-auriculaire (ostium secundum, 1,2 x 0,9 cm) et une petite communication inter-ventriculaire haute (0,4 cm de diamètre).

Les valves aortiques et pulmonaires n'ont que deux valvules.

Les gros vaisseaux sont normaux ; les deux artères ombilicales sont présentes.

- Reins :

Le rein droit d'aspect immature (8 g) présente une discrète hydro-néphrose et l'uretère est dilaté (0,4 cm) mais non flexueux. Il n'y a pas d'obstacle organique évident à l'écoulement de l'urine.

Le rein gauche (1 g) est constitué de tissu conjonctif lâche dans lequel on voit des tubules dysplasiques à côté d'amas de glomérules et de tubules normaux.

Des kystes d'une taille allant jusqu'à 0,3 cm de diamètre, bordés par un épithélium plat ou cuboïde sont dispersés çà et là. La moitié supérieure de l'uretère gauche est faite d'une mince bandelette fibreuse, mais la moitié inférieure est normale.

- La vessie et l'utérus sont normaux. Les deux ovaires sont hypoplasiques et constitués par de petites masses de cellules ressemblant à des cellules de la granulosa, comprenant parfois un ovocyte et séparées par de minces bandes de stroma normal. On note un seul follicule primordial.
 - Il y a un mésentère commun, mais la rotation de l'intestin est normale.
 - Les deux glandes surrénales pèsent ensemble seulement 0,51 grammes (normale = 5 g). Le cortex définitif est mince. Le cortex foetal est très nettement hypoplasique.
 - L'hypophyse (0,04 g) est petite mais histologiquement normale. Le cerveau (200 g normalement 255 g) apparaît normal.
 - La rate (12 g - normalement 9 g) est molle et congestive. Le foie (192 g - normalement 76 g) montre des foyers d'hématopoïèse compatible avec la maturité de l'enfant.
 - Tous les diamètres de l'oeil droit sont de 16 mm. La cornée est ovale et mesure 8 mm verticalement et 5 mm horizontalement. Colobome irien et choroïdal dans le segment médian et inférieur, s'étendant jusqu'à la papille. Iris par ailleurs très malformé. Cristallin vacuolaire.
- L'oeil gauche est semblable.

e - Dermatoglyphes :

- Paumes (PENROSE 92)

Gauche	Droite
III t' 4 (5)	III t" 4 (5)

- Doigts (34)

	Droits					Gauches				
	I	II	III	IV	V	I	II	III	IV	V
Figures	W	R	W	W	U	U	W	W	U	U

f - Examens de laboratoire :

Le groupe sanguin, par prélèvement dans le cordon ombilical est A Rh +.

L'hémoglobine est à 17,2 g/100 ml et le test de Coombs est positif.

La bilirubine sérique à la 12ème heure est à 10,3 mg/100 ml.

Le sang maternel examiné 22 semaines après la naissance de l'enfant ne contient aucun anticorps anti-Rhésus. La présence d'anticorps anti-A fut démontrée. Il y a probablement une incompatibilité foeto-maternelle ABO. En effet la mère est O Rh -. Ceci est à l'origine du processus hémolytique.

Résumé :

Enfant né vivant après une grossesse de 35 semaines.

Placenta d'un poids anormalement élevé.

Décès à la 23ème heure dans un tableau d'acidose et de défaillance cardiaque.

Malformations du visage, du coeur et des reins.

La chromatine sexuelle est positive.

Le caryotype dans le sang périphérique et après biopsie de peau est 69,XXX.

OBSERVATION DECRIE PAR E. NIEBUHR et collaborateurs (82)

..
TRIPLOIDIE 69,XXX

1) Antécédents héréditaires - âge des parents :

- mère âgée de 20 ans
- père âgé de 22 ans.

Avortement spontané en 1967. La proposante a un frère en bonne santé. Il n'y a pas d'antécédents d'avortements ou d'enfants mal formés dans la famille.

La mère n'a pris aucun contraceptif oral, n'a été exposée ni aux radiations ni aux infections.

Le caryotype des parents est normal.

2) Déroulement de la grossesse - accouchement :

Trois jours avant l'accouchement, on constate un taux peu élevé d'oestriol urinaire et la mère fut admise à l'hôpital. Les mouvements et les bruits du coeur du fœtus sont normaux.

A la 37ème semaine de grossesse, on réalise une césarienne (Le 16.10.1969).

Le liquide amniotique était verdâtre, le placenta paraissait normal (il n'y a pas eu d'examen histologique).

3) Etat de l'enfant à la naissance :

L'enfant de sexe féminin est hypotonique. Il est très dysmature, recouvert de grandes plaques de vernix caseosa.

Son poids est de 1 600 grammes ; sa taille de 41 cm, et son périmètre crânien de 33,5 cm.

Il n'y a aucun signe de défaillance cardiaque ni de détresse respiratoire.

Glycémie, taux d'hémoglobine, calcémie sont normaux. L'élimination

des 17 céstostéroïdes urinaires est normale.

L'enfant décède 93 heures après la naissance.

4) Description clinique :

La tête paraît de grande dimension. La fontanelle antérieure mesure 3 x 2 cm. Le visage est asymétrique, le côté gauche est plus développé.

Hypertélorisme ; blépharophimosis bilatéral ; les globes oculaires sont apparemment normaux.

Oreilles implantées un peu bas, leur partie proximale est de grande taille avec un hélix mal formé.

Ni la cavité nasale gauche, ni l'oesophage ne permettent le passage d'un catheter. Rétrognathie discrète.

Les doigts sont longs, ressemblant à ceux de l'arachnodactylie. Implantation bilatérale proximale des pouces ; ongles bien développés. Syndactylie cutanée III - IV de la main gauche.

Le pied gauche est mal formé : atrophie musculaire, et pied en varus-équin. Au niveau de la cheville droite, luxation complète de l'articulation astragaliennne et de la sous-astragaliennne. Légère raideur des genoux.

Radiologiquement il n'y a pas d'anomalies osseuses ; le crâne est normal. Les mains sont grandes. Pas de lésion du rachis. On note l'existence d'un cul-de-sac supérieur au niveau de l'oesophage et la présence d'air dans l'estomac indiquant une fistule oeso-trachéale.

5) Etude anatomique :

Augmentation de la quantité du liquide céphalo-rachidien ; agénésie du corps calleux.

Atrésie de l'oesophage avec fistule entre la trachée et le bas oesophage.

Lobulation complète du poumon gauche ; au niveau du coeur persistance du foramen ovale, pas d'autres anomalies cardiaques.

Agénésie de la vésicule biliaire et des voies biliaires extra-hépatiques ; ampoule de Vater normale mais on ne peut explorer le canal cholédoque que sur quelques centimètres. On a l'impression d'une

bande fibreuse s'étendant ainsi jusqu'au foie qui est normal. Rate et pancréas normaux.

Surrénales petites mais en position normale.

Reins et uretères, vessie sont normaux. Persistance de l'ouraque. Vagin, utérus, trompes, ovaires sont normaux.

Histologiquement : reins, foie, poumons sont congestifs. Poumons atelectasiés.

6) Etudes cytogénétiques

a - Sexe chromatinien : l'étude de la chromatine sexuelle n'a pas été faite, lors du vivant de l'enfant.

b - Caryotype : préparé à partir des leucocytes du sang périphérique, il mit en évidence une triploïdie 69,XXX.

c - Autoradiographie :

sur 13 cellules, il y avait 2 "X" tardifs,

sur 5 cellules, il y avait 1 "X" tardif,

sur 4 cellules, il n'y avait pas d'"X" tardif.

La présence de deux chromosomes "X" tardifs (59 %), d'un "X" tardif (23 %) et de l'absence d'"X" tardif (18 %) dans les cellules correspondant aux constatations faites chez les femmes 47,XXX.

Résumé :

- . *Enfant né vivant, après une grossesse de 37 semaines, présentant des malformations du visage, une syndactylie III-IV unilatérale et des pieds malformés.*
- . *L'autoradiographie montre deux chromosomes "X" tardifs dans 59 % des cellules.*
- . *Le caryotype par culture du sang périphérique est 69,XXX.*

OBSERVATIONS DECRIRES PAR W.G. PATERSON et collaborateurs (87)

..
TRIPLOIDIES 69,XXX

I - PREMIERE OBSERVATION

1) Antécédents héréditaires - âge des parents :

père : âge non précisé
mère : 27 ans.

Sa mère est mariée depuis 7 ans, mais n'a jamais pratiqué de contraception. Une grossesse qui eut lieu cinq ans auparavant, a été compliquée de pré-éclampsie, mais arriva à terme et un garçon est né, sans malformations et pesant 3 360 g.

2) Déroulement de la grossesse - accouchement :

Cette femme vint consulter, la première fois, lors de la 8ème semaine de grossesse, alors que sa tension artérielle était de 120/65 mm Hg. Son taux d'hémoglobine était de 11,7 g/100 ml ; il n'y avait pas de protéinurie ; elle pesait 51,5 kg.

Les mouvements fœtaux furent perçus à la 18ème semaine de grossesse. Une semaine plus tard, elle se plaignait de vomissements, de céphalées et de brouillards visuels. Elle avait des oedèmes considérables, son poids était de 58,5 kg et sa tension artérielle était à 170 / 105 mm Hg.

On notait une protéinurie à 1,5 g/l, une urée sanguine à 20 mg/100 ml et le taux d'hémoglobine avait baissé à 8,5 g/100 ml. Le fond de l'utérus était au niveau de l'ombilic.

Les bruits du coeur du fœtus furent détectés par l'appareil "Doptone". L'excrétion des gonadotrophines chorioniques (H.C.G.), à la 20ème semaine était supérieure à 1.000.000 I.U./litre d'urine.

On fit le diagnostic de môle hydatiforme, avec fœtus vivant et de pré-éclampsie majeure. Avant la césarienne, on lui administra 500 ml de concentré de globules rouges. Cependant la tension artérielle baissa et ainsi on différa la césarienne.

Alors que la grossesse se poursuivait, la tension artérielle baissait peu à peu, mais la protéinurie diminuant elle aussi persistait. Une biopsie rénale, à la 26ème semaine, montrait des lésions de l'endothélium des capillaires glomérulaires, typiques de la pré-éclampsie. il y avait des preuves précises d'un hydramnios à la 28ème semaine.

Une semaine plus tard, il y avait une rupture spontanée des membranes et peu de temps après naissait un foetus mal formé (présentation du siège). Les bruits du coeur du foetus ne furent plus entendus 15 mn avant la naissance.

Le placenta était de grande taille, pesant 817 grammes et présentait une dégénérescence molaire diffuse. Le cordon ombilical avait trois vaisseaux.

La tension artérielle atteignit un maximum de 170/120 mm Hg, le deuxième jour du post-partum ; puis elle revint peu à peu à la normale. Deux mois plus tard, elle était à 140/80 mm Hg, et un an plus tard à 130/70 mm Hg. La protéinurie a mis quatre semaines pour disparaître.

Elle a eu une hémorragie pendant le post-partum, 5 semaines après l'accouchement. On pratiqua un curetage mais on ne retrouva aucun tissu chorionique.

3) Description clinique :

Il s'agit d'une fille pesant 1 595 g.

Elle a un bec de lièvre majeur mais pas de fissure palatine.

Les deux mains sont mal formées, présentant une syndactylie des doigts III et IV et un cinquième doigt très long.

Les pieds montrent des orteils en flexion (orteils II, III, IV), mais il n'y a pas de syndactylie.

Une grande partie de l'intestin grêle est contenue à l'intérieur d'un omphalocèle. Le coeur a une communication inter-auriculaire.

Le rein gauche est d'une taille supérieure à la normale mais n'a pas d'anomalies structurales, alors que le rein droit est entièrement kystique.

4) Caryotype :

Il fut établi à partir de culture de thymus, de rate (selon la tech-

nique modifiée de Bain et Gauld), de peau et de tissu vésiculaire du placenta.

La formule chromosomique est 69,XXX.

Résumé :

Grossesse caractérisée par une pré-éclampsie, un hydramnios, une dégénérescence molaire diffuse du placenta et une forte élimination d'H.C.G.

Accouchement à la 29ème semaine d'un foetus de sexe féminin, présentant une syndactylie bilatérale des doigts III et IV, un bec de lièvre, un omphalocèle et un rein polykystique.

Le caryotype établi par biopsie de peau est 69,XXX.

II - DEUXIEME OBSERVATION

1) Anamnèse - âge des parents :

mère âgée de 19 ans

père:non précisé.

Sa mère est mariée depuis peu de temps et n'a jamais pris de contraceptifs oraux.

2) Déroulement de la grossesse - avortement :

Cette femme vint consulter, la première fois, lors de la 12ème semaine de grossesse ; cependant le volume utérin était celui d'une grossesse de 16 semaines.

Elle pesait 49 kg ; sa tension artérielle était à 140/70 mm Hg ; son taux d'hémoglobine était de 14 g/100 ml. Il n'y avait pas de protéinurie.

Quatre semaines plus tard, elle fut admise à l'hôpital, présentant depuis huit jours une menace d'avortement. Le fond utérin était maintenant juste au-dessus de l'ombilic.

La tension artérielle était modérément élevée ; il y avait des traces de protéinurie et le taux d'hémoglobine était à 11,9 g/100 ml.

Les bruits du coeur du foetus furent détectés par l'appareil "Doptone".

Elle fut ré-hospitalisée lors de la 18ème semaine de grossesse, pour une pré-éclampsie majeure et en plus une hémorragie génitale peu importante. Elle pesait 52,5 kg ; la tension artérielle était à 160/120 mm Hg ; elle avait des oedèmes et une protéinurie à 3 g/l. Une ponction biopsie rénale montra les lésions caractéristiques de la pré-éclampsie. La clearance à la créatinine était à 50 ml/mn. Le taux d'hémoglobine était de 10 g/100 ml.

L'excrétion des gonadotrophines chorioniques est de 100.000 I.U./24 heures, à la 24ème semaine

La radiographie de l'abdomen montra l'existence d'un seul foetus et l'artériographie ne mis pas en évidence de môle hydatiforme.

La protéinurie persista après l'admission à l'hôpital, variant entre 0,5 et 4 g/l.

Elle avorta spontanément à la 25ème semaine de sa grossesse. Le foetus avait de nombreuses malformations ; le placenta pesait 231 g et présentait une dégénérescence molaire diffuse. Le cordon ombilical avait trois vaisseaux.

Deux mois plus tard la tension artérielle était à 120/90 mm Hg, il n'y avait plus de protéinurie ; mais la clearance à la créatinine était de 44 ml/minute.

3) Description clinique :

Il s'agit d'une fille, pesant 789 g.

Le palais est ogival ; on note une syndactylie des doigts III et IV de la main gauche et un cinquième doigt long et fuselé aux deux mains. Les orteils s'évalent en éventail.

Il n'y a pas d'autre anomalie externe. Une grande partie de l'intestin grêle et une partie du colon sont contenues à l'intérieur d'une hernie ombilicale.

Il y avait une hernie diaphragmatique de la partie postéro-latérale de la coupole gauche dans laquelle on trouvait une partie du foie.

4) Caryotype :

Il fut établi à partir de biopsie de peau et du placenta. Seules les cultures de peau réussirent, et permirent d'établir la formule chromosomique : 69,XXX.

Résumé :

Grossesse caractérisée par une pré-éclampsie et une dégénérescence molaire diffuse du placenta.

Avortement spontané à la 25ème semaine.

Fœtus de sexe féminin avec palais ogival, syndactylie des doigts III et IV de la main gauche et hernie ombilicale.

Le caryotype, établi par biopsie de peau est 69,XXX.

III - EXAMENS COMPLEMENTAIRES COMMUNS

- Les dosages des gonadotrophines chorioniques (H.C.G.) furent réalisés selon le test d'inhibition de l'hémagglutination (Pregnosticon - Hobson).
- Les taux d'H.C.G. rapportés au moment de la grossesse sont bien au-dessus des taux trouvés dans les grossesses normales.
- On fit le dosage de la concentration en H.C.G. des deux placentas, utilisant l'augmentation de poids de l'utérus d'une souris de 21 jours, comme index de calcul.
- Les taux des deux placentas étaient entre ceux des placentas normaux et des mûles hydatiformes.

Concentration en H.C.G. des 2 placentas par rapport à celui d'une mûle hydatiforme et d'un placenta normal.

Matériel	Nombre d'observations	Durée de la grossesse	concentration enHCG I.U/g de placenta non desséché
Placenta I	1	29 semaines	156
Placenta II	1	25 -	599,5
Placenta normal	12	26 - 40 sem.	Moyenne 24 (valeurs extrêmes : 78 - 11)
Mûle hydatiforme	3	24 semaines	Moyenne 2304 (valeurs extrêmes : 4012-1113)

- Il faut préciser que ces deux cas ont été observés dans des hôpitaux différents, dans la même ville et à la même époque.

OBSERVATION DECRITE PAR N.A. BEISCHER et collaborateurs (8)

..

TRIPLOIDIE 69,XXX

1) Age des parents :

mère : 22 ans

père : non précisé.

2) Déroulement de la grossesse :

Sa mère vint consulter pour une pré-éclampsie majeure à la 17ème semaine de cette première grossesse.

Sept semaines plus tard, elle souffrait de palpitations, d'une dyspnée importante et de douleurs de la fosse iliaque droite, lorsqu'elle fut admise à l'hôpital.

Le taux d'hémoglobine était tombé de 13 à 7,1 g/100 ml, sans qu'il y ait eu quelque hémorragie. La tension artérielle était de 170/110 mm Hg et la protéinurie était à 20 g/l.

La fosse iliaque droite était sensible mais on ne percevait aucune masse en dehors de l'utérus, qui atteignait l'ombilic. Une radiographie montra un squelette foetal correspondant plus à une grossesse de dix-huit semaines qu'à une grossesse de 24 semaines.

L'uricémie est à 4,7 mg/100 ml : l'oestriol urinaire est à 1,5 mg/24h et les gonadotrophines chorioniques urinaires à 300 - 400 I.U./ml.

3) Accouchement :

Après un traitement sédatif et comprenant des médicaments hypotensifs, on réalisa une rupture des membranes et 300 ml de liquide amniotique s'écoulèrent. On fit à la malade une transfusion sanguine en raison de la survenue d'une hémorragie génitale. On lui administra des ocytociques et après cinq heures de travail, il y eut expulsion d'un foetus mort.

Dix minutes après l'accouchement, elle devint très dyspnéique et cyanosée. On entendait des crépitations dans les deux champs pulmonaires et la radiographie pulmonaire montrait une condensation para hilare gauche et un aspect congestif des deux bases.

La malade fut traitée par l'oxygène et de l'aminophylline; en six jours il n'y avait plus aucune lésion radiologique et clinique ni aucune protéinurie.

La tension artérielle se maintenait à 140/85 mm Hg. Six mois plus tard, la patiente était en bon état général.

Le placenta avait 15 cm de diamètre et le cordon ombilical une longueur de 30 cm. Le placenta avait l'aspect d'une môle hydatiforme. En effet on pouvait voir de nombreuses vésicules disséminées à travers le placenta ; la majorité des vésicules avaient un diamètre de 0,5 à 1 cm et quelques unes avaient un diamètre de 4 cm. L'incision de ces vésicules laissait échapper un liquide clair. En dehors de ces vésicules, un examen plus fin montrait un mélange de villosités relativement normales et oedématisées. Les membranes et le cordon sont normales.

L'examen histologique du placenta montrait des villosités très oedématisées et mal vascularisées.

Quelques une des grandes villosités étaient kystiques, avec une mince paroi de stroma et une bordure de cellules aplaties. D'autres villosités étaient très oedématisées et des vaisseaux dilatés. Quelques uns des vaisseaux des villosités crampons apparaissaient épaissis. Les petites villosités restantes étaient semblables à celles d'un placenta à terme. On notait une prolifération du trophoblaste sur quelques villosités mais elle n'était pas très marquée.

L'état molaire du placenta était probablement la cause de la pré-éclampsie de la malade et l'embolie amniotique est probablement due à l'administration d'ocytociques.

4) Description clinique :

Il s'agit d'un fœtus de sexe féminin, pesant 350 g, d'une longueur vertex - talon de 27 cm et vertex - coccyx de 17 cm. Le cuir chevelu était oedématisé et ecchymotique.

On notait des épanchements dans les cavités séreuses et un myéloméningocèle lombaire de deux cm de long.

A l'autopsie, le cerveau était anormal avec une absence complète du corps calleux et du septum lucidum et une hypertrophie du cervelet. Sous le myéloméningocèle, on note un spina bifida intéressant les 4 dernières vertèbres lombaires.

Le rein gauche est hypertrophié et polykystique sans tissu rénal normal identifiable et mesurant 3 cm x 2 cm x 4 cm. Le rein droit contient de nombreux petits kystes dans la zone médullaire.

Le rein gauche est polykystique et présente des flots épars de glomérules et de tubules et de kystes qui semblent être d'origine tubulaire. Les quelques kystes du rein droit ont la même origine.

5) Etudes cytogénétiques :

- a - sexe chromatinien : il a été étudié dans différents tissus du fœtus et de la môle. Il n'a été retenu que les corps de Barr nettement visibles, diminuant ainsi la fréquence des corps de Barr uniques et doubles.

Tissu	Nombre de corps de Barr			Nombre de cellules comptées
	0	1	2	
Trophoblaste de la môle	40	50	10	200
Rein	35	58	9	200
Peau	22	62	16	300

(Tableau résumé).

- b - Caryotype : Les cultures établies à partir du sang foetal périphérique, du thymus, du cordon ombilical et du tissu vésiculaire du placenta, montrèrent toutes un caryotype 69,XXX.

Deux chromosomes de chaque lot de trois chromosomes apparaissent morphologiquement semblables ce qui suggèrent une origine commune comme cela a été décrit par FERRIER dans son cas de mosaïque diploïde - triploïde.

Résumé :

Grossesse de 6 mois avec état de pré-éclampsie, dégénérescence molaire du placenta ; fœtus mal formé avec myéloméningocèle lombaire. Môle et fœtus ont un caryotype 69,XXX. La chromatine sexuelle est positive.

Chapitre III

DESCRIPTION DE LA TRIPLÔIDIE COMPLETE

Essai de synthèse à propos des 13 observations retrouvées dans la Littérature

I - LE CARYOTYPE DE CES TREIZE CAS

- a - Dans 1 cas le caryotype est mal précisé (PAPIERNIK-BERKHAUER 86)
- b - 7 fois (BERNARD 11 - SCHINDLER 99 - EDWARDS 49 - SCHMICKEL 100 - PRATS 95 - LEISTI 69-70 - KEUTEL 66) le caryotype est 69,XXY.
- c - 5 fois (BUTLER 34 - NEIBUHR 82 - PATERSON 87 (1 et 2) - BEISCHER 8) le caryotype est 69,XXX.

Nous avons éliminé les deux autres cas décrits par EDWARDS (49) en raison de leur macération trop prolongée.

Nous n'avons retenu que les foetus ayant eu une gestation d'au moins 24 semaines.

II - ANAMNESE

1) Age des parents :

L'âge moyen des mères est de 22 ans ; l'âge moyen des pères est de 29 ans. Cet âge ne paraît pas avoir une influence.

Par ailleurs l'âge moyen des mères dont la grossesse a abouti à un avortement avec foetus triploïde est de $28,2 \pm 1,3$ ans, âge par ailleurs voisin du groupe témoin : $27,5 \pm 0,6$ ans (femmes ayant eu un avortement avec foetus dont le caryotype est normal) (LAZAR 68).

Le caryotype des parents est normal.

2) Antécédents pathologiques notables :

Dans deux cas (SCHMICKEL 100 - KEUTEL 66) les mères ont été soumises à des irradiations par rayons X dans l'enfance ; mais de telles irradiations prédisposent en fait plus à des cassures chromosomiques.

3) Etat des cycles menstruels antérieurs :

Ils n'ont été précisés que dans un seul cas (PAPIERNIK - BERKHAUER 86). Ils sont de 32 jours.

Il est important de souligner à ce propos les conséquences des cycles longs (surmaturité de l'ovule) comme explication de la triploïdie.

4) Usage des contraceptifs oraux antérieurement à la grossesse :

- . Il fut recherché quatre fois (PATERSON 87 (1 et 2), KEUTEL 66, NIEBUHR 82). Ce furent quatre réponses négatives.
- . Après une première publication en 1967 (36), CARR (38) montra en 1970 que les avortements triploïdes étaient quatre fois et demi plus fréquents chez les femmes ayant avorté spontanément dans les six mois qui suivaient la suspension de la contraception orale. Il y avait treize cas de triploïdie complète et en mosaïque sur 54 cas étudiés.

Dans le groupe de femmes ayant utilisé les contraceptifs oraux, l'âge moyen maternel de celles ayant eu un avortement triploïde est de 30 ans.

Dans la série de contrôle, il y avait 9 cas d'avortements triploïdes sur 227 cas étudiés. L'âge maternel de ces femmes ayant eu un fœtus triploïde est de 28 ans.

Cependant dans les deux séries, la fréquence des trisomies et des caryotypes 45,XO est la même.

- . BOUÉ (30) fit une étude de 333 avortements spontanés ; dans 37 avortements, la conception a eu lieu dans les 12 mois suivant l'arrêt de la prise de contraceptifs. Il n'y a pas de différence significative dans la fréquence des anomalies du caryotype entre ces 37 produits d'avortements et le reste du groupe. Il n'y a pas non plus de différence entre l'arrêt du contraceptif de 0 à 6 mois et de 6 à 12 mois, dans la fréquence des anomalies du caryotype. L'âge moyen

des femmes ayant utilisé des contraceptifs oraux, est de 28,4 ans.

5) Grossesses antérieures :

Il ne paraît pas y avoir de fait marquant à relever.

- . Dans 6 cas (BERNARD 11 - SCHINDLER 99 - SCHMICKEL 100 - LEISTI 70 KEUTEL 66 - PATERSON (1) 87) il y a eu des grossesses antérieures normales avec enfants normaux.
- . Dans 4 cas (PATERSON (2) 87 - BUTLER 34 - BEISCHER 8 - PRATS 95) c'est la première grossesse.
- . Dans 3 cas (PAPIERNIK 86 - EDWARDS 49 - NIEBUHR 82) il y a des avortements spontanés antérieurs, d'ailleurs associés à d'autres grossesses normales.

6) Déroulement de la grossesse :

La grossesse est très perturbée, puisque dans 5 cas seulement sur 13, elle a été normale.

- . Dans 3 cas (PAPIERNIK 86 - SCHMICKEL 100 - KEUTEL 66) on retrouve des métrorragies peu importantes dans le 1er trimestre.
Dans le cas de PAPIERNIK - BERKHauer, il y avait eu menace d'avortement.
Par ailleurs des métrorragies peu abondantes, précoces, se retrouvent dans près de la moitié des cas des avortements génétiques (COHEN 44).
- . Les états de pré-éclampsie, fréquents témoins d'une anomalie placentaire (môle hydatiforme), sont retrouvés dans 4 cas (PATERSON (1 et 2) 87 - BEISCHER 8 - SCHINDLER 99).
- . L'hydramnios a été observé 3 fois (SCHINDLER 99 - KEUTEL 66 - PATERSON (1) 87).
L'hydramnios s'explique soit par l'anomalie placentaire (môle hydatiforme de grande taille : SCHINDLER 99 et PATERSON (1) 87) soit par le spina bifida (KEUTEL 66) associé d'ailleurs à une anomalie placentaire.
- . La souffrance foetale est fréquente :
 - L'aspect "purée de pois" du liquide amniotique est signalé dans deux cas (KEUTEL 66 - NIEBUHR 82).
 - La mort du fœtus in utero est survenue dans 4 observations (PAPIERNIK 86 - PATERSON (1 et 2) 87 - BEISCHER 8).

- L'effondrement de l'oestriol urinaire chez la mère (comme signe de souffrance foetale - CEDARD 40) est observé dans deux cas (BEISCHER 8 - NIEBUHR 82).

Aucune mention n'est faite sur l'état des surrénales de l'enfant décrit par BEISCHER 8.

Les surrénales de l'enfant décrit par NIEBUHR (82) sont petites, mais les 17 cétostéroïdes urinaires de l'enfant sont normaux.

Il n'a pas été noté d'hypoglycémie.

Des taux très bas de folliculine et de prégnandiol dans les urines de la mère sont observés dès le début de la grossesse dans 1 cas (PAPIERNIK 86).

7) Durée de la grossesse.

L'accouchement prématuré est très fréquent.

- . La grossesse n'arrive à terme que dans 4 cas sur 13. (PRATS (95) cé-sarienne - SCHMICKEL (100) - SCHINDLER (99) - LEISTI (70)).

- Un accouchement prématuré se retrouve dans 4 cas :

- BERNARD (11) : à 7 mois et demi.
- BUTLER (34) : à la 35ème semaine.
- PATERSON (87) : n° 1 à la 29ème semaine.
n° 2 à la 25ème semaine.
- KEUTEL (66) : à la 36ème semaine.

- Accouchement prématuré dans 3 cas : (accouchement provoqué)

- NIEBUHR (82) : césarienne à la 37ème semaine en raison de la souffrance foetale.
- EDWARDS (49) : à la 32ème semaine en raison d'une maladie maternelle.
- BEISCHER (8) : à la 24ème semaine en raison d'une môle hydatiforme.

- Accouchement à terme dépassé dans 1 cas :

- PAPIERNIK-BERKHAUER (86): terme dépassé de 10 jours ; mort du fœtus in utero.

8) Etat du placenta :

Il fera l'objet d'un chapitre particulier.

La dégénérescence molaire est très fréquente : 7 cas sur les 8 qui ont été examinés (PATERSON (1 et 2) - BEISCHER (8) - PRATS (95) - SCHINDLER (99) - EDWARDS (49) - KEUTEL (66).

Dans le cas de SCHINDLER la dégénérescence molaire est microscopique. Il en est de même du cas de KEUTEL (86).

Dans le cas d'EDWARDS (49) la dégénérescence molaire est partielle macroscopiquement.

Dans 3 cas le placenta a été jugé normal (NIEBUHR (82), PAPIERNIK - BERKHAUER (86), BUTLER (34). Le cas de BUTLER a été étudié histologiquement.

- . Les placentas sont d'un poids très anormal (le double ou le triple du poids habituel ; et ceci même lorsque l'état molaire n'est pas précisé) : LEISTI 70 (1 350 g), BUTLER 34 (935 g).
- . Il y a un cas d'artère ombilicale unique associée à une hypoplasie rénale bilatérale. (PAPIERNIK - BERKHAUER (86).

III - DESCRIPTION CLINIQUE

1) Durée de vie :

Le décès survient toujours, et pour tous les cas, dans les heures où les jours qui suivent la naissance, dans un tableau de détresse respiratoire.

Dans un cas (BUTLER 34), une hypoglycémie néo-natale sévère est constatée.

La durée de vie la plus longue est de 7 jours (LEISTI 70)

2) Poids moyen des enfants à terme :

- Il a été calculé sur 4 cas (PRATS (95) - SCHMICKEL (100) - SCHINDLER (99) - LEISTI (69). Il est de 2 300 grammes, très en dessous de la normale (3 150 g).

3) Etude des malformations :

Les symptômes et malformations qui ont été observés dans les différents cas de la littérature ont fait l'objet d'un inventaire complet qui est dressé dans le tableau ci-dessous.

Il se dégage certains signes particulièrement fréquents qui permettent d'individualiser un syndrome de la triploïdie complète.

MALFORMATIONS DU CRÂNE ET DU VISAGE

S I G N E S	Nombre de cas	A U T E U R S
Dolichocéphalie-hydrocéphalie	1	PRATS
Visage un peu carré] Brachycéphalie	2	LEISTI - KEUTEL
Crâne asymétrique, prédomi- nance d'un côté	1	NIEBUHR
Fontanelle postérieure de grande taille	(6)	BERNARD - SCHINDLER - EDWARDS BUTLER - LEISTI - KEUTEL
<u>YEUX</u>		
Hypertélorisme	(8)	BERNARD - SCHINDLER - LEISTI - SCHMICKEL - PRATS - BUTLER - NIEBUHR - KEUTEL
Colobome irien inféro-médian bilatéral	(4)	SCHINDLER - EDWARDS SCHMICKEL - BUTLER
Colobome de l'uvée inférieur et bilatéral	(1)	LEISTI
Microphthalmie bilatérale	(5)	SCHINDLER - SCHMICKEL - PRATS BUTLER - LEISTI
Microphthalmie unilatérale	1	EDWARDS
Cataracte congénitale bilaté- rale	1	LEISTI
Pupilles mal centrées	2	EDWARDS - LEISTI

<u>NEZ</u> - nez dévié - ensellure nasale - arête du nez peu marquée	1 1 1	SCHINDLER PRATS LEISTI
<u>OREILLES</u> - implantées bas - mal ourlées - petites - hélix exagéré - absence de lobules	(9) (5) (4) 1 1	{ tous les cas sauf : KEUTEL et PATERSON (1 et 2) BEISCHER PAPIERNIK-BERKHauer BUTLER - SCHMICKEL - KEUTEL NIEBUHR { BERNARD - SCHINDLER EDWARDS - LEISTI EDWARDS SCHMICKEL
<u>DIVERS</u> Palais ogival Fissure palatine Bec-de-lièvre Rétrognathie Micrognathie Macroglossie Lèvre supérieure très développée Maxillaire supérieur très développé Brièveté du cou	(5) 1 1 2 1 1 2 1 1	{ PAPIERNIK-BERKHauer - BUTLER EDWARDS - LEISTI - PATERSON (2) KEUTEL PATERSON (1) NIEBUHR - BERNARD LEISTI SCHINDLER BUTLER - LEISTI SCHINDLER BUTLER ...

petite bouche	1	KEUTEL
Atrésie unilatérale des choanes	1	NIEBUHR

MALFORMATIONS DES EXTREMITES

<u>MAINS</u>		
Pli palmaire transverse bilatéral	(7)	BERNARD - SCHINDLER - BUTLER EDWARDS - KEUTEL - LEISTI - SCHMICKEL
Syndactylie III - IV bilatérale totale	(7)	PAPIERNIK-BERKHauer - LEISTI BERNARD - SCHINDLER - KEUTEL SCHMICKEL - PATERSON (1)
Syndactylie III - IV unilatérale	(2)	PATERSON (2) - NIEBUHR
Zygodactylie II - III bilatérale	(1)	EDWARDS
Syndactylie partielle II -III bilatérale	(1)	LEISTI
Absence de pli de flexion à deux doigts	1	BUTLER
Etat d'hyperflexion des doigts	2	PRATS - LEISTI
Malformations bilatérales du cinquième doigt : - contracture en flexion	(2)	KEUTEL - LEISTI
- grande taille	(2)	PATERSON (1 et 2)
Doigts longs	1	NIEBUHR
Implantation bilatérale proximale du pouce	2	NIEBUHR - BUTLER

<u>PIEDS</u> Syndactylie bilatérale III - IV Syndactylie partielle bilatérale I - II Syndactylie cutanée bila- térale II - IV	(2) (1) (1)	SCHMICKEL - BERNARD PRATS LEISTI
Pied bot : - bilatéral - unilatéral Chevauchement des orteils : - localisé - total Premier espace interdigital élargi : - bilatéral - unilatéral Aplasie du cinquième orteil Orteils en hyperextension Orteils II - III à terminaison bulbeuse	 2 1 2 1 2 1 1 2 1	 PRATS - PAPIERNIK-BERKHauer NIEBUHR EDWARDS - BUTLER PAPIERNIK-BERKHauer EDWARDS - LEISTI BUTLER BUTLER PATERSON (2) - KEUTEL BUTLER

ETAT OSSEUX ET RADIOLOGIQUE

Asymétrie de la tête	1	NIEBUHR
Asymétrie dans le développement des points de Bérard	1	KEUTEL
Ossification très irrégulière des os du crâne	2	PRATS - KEUTEL
Maturation osseuse normale	3	SCHMICKEL - NIEBUHR LEISTI
Déformation bulbeuse des extrémités distales de tous les doigts	1	KEUTEL

ETAT DES ORGANES GENITAUX

<u>ENFANT A CARYOTYPE 69,XXY</u>	7	BERNARD - SCHINDLER - LEISTI EDWARDS - SCHMICKEL - KEUTEL PRATS
Organes génitaux normaux mais cryptorchidie	2	SCHMICKEL - KEUTEL
Ambiguité sexuelle majeure	(5)	BERNARD - SCHINDLER - EDWARDS PRATS - LEISTI
Ambiguité associée à un utérus et des trompes	1	LEISTI
Examen histologique des testicules non fait	1	KEUTEL
Hyperplasie des cellules de Leydig, dans les testicules	(6)	SCHMICKEL - BERNARD - SCHINDLER - EDWARDS - PRATS - LEISTI

...

Tubes séminifères bien constitués, peu nombreux, contenant des éléments germinaux plus ou moins bien différenciés	6	SCHMICKEL - BERNARD SCHINDLER - EDWARDS PRATS - LEISTI
<u>ENFANT TRIPLOIDE</u> gonosomes non connus, verge de petite taille, hypospadias	1	PAPIERNIK-BERKHauer
<u>ENFANT A CARYOTYPE 69,XXX</u>	5	BUTLER - NIEBUHR - BEISCHER PATERSON (1 et 2).
Organes génitaux normaux	5	idem
Examen histologique des ovaires	1	BUTLER
Ovaires hypoplasiques	1	BUTLER

MALFORMATIONS THORACIQUES

<u>COEUR</u>		
Communication inter-auriculaire	4	PAPIERNIK-BERKHauer - BUTLER PATERSON (1) - NIEBUHR
Communication inter-ventriculaire	2	KEUTEL - BUTLER
Bicuspidie aortique et pulmonaire	1	BUTLER
<u>POUMONS</u>		
Poumons atelectasiés	3	SCHMICKEL - KEUTEL - NIEBUHR
Quadrifurcation de la bronche souche droite	1	BERNARD
		...

Plages hémorragiques étendues	1	PRATS
Formation de membranes hyalines	1	EDWARDS

MALFORMATIONS ABDOMINALES

Ombilic implanté bas	1	SCHINDLER
Omphalocèle	1	PATERSON (1)
Hernie ombilicale	1	PATERSON (2)
Mésentère commun	1	BUTLER
Persistance anormale d'une érythropoïèse hépatique (enfants à terme)	2	PRATS - SCHINDLER
Maturité hépatique plus importante que ne le voudrait la durée de la grossesse	1	KEUTEL
Ectasie de l'iléon terminal	1	KEUTEL
Atrésie de l'oesophage, fistule oeso-trachéale. Agénésie des voies biliaires extra-hépatiques	1	NIEBUHR

MALFORMATIONS RENO-SURRENALIENNES

Hypoplasie bilatérale des reins	1	PAPIERNIK-BERKHauer
Asymétrie rénale	1	SCHMICKEL
Hydronéphrose unilatérale	3	BUTLER - SCHINDLER - KEUTEL
- <u>Histologiquement</u> :		
. reins normaux	3	NIEBUHR - SCHMICKEL - PATERSON (1)
. immaturité rénale	3	EDWARDS - SCHINDLER - BUTLER
. reins dysplasiques, présence de kystes	5	BERNARD - BUTLER - PRATS BEISCHER - PATERSON (1)
. sclérose glomérulaire	2	LEISTI - PRATS
Malformations de l'uretère	2	KEUTEL - BUTLER
Malformations de la vessie	2	KEUTEL - NIEBUHR
Hypoplasie des surrénales	7	EDWARDS - BUTLER - KEUTEL SCHINDLER - NIEBUHR - PRATS LEISTI

BILAN NEUROLOGIQUE

Réflexes archaïques absents chez les enfants nés vivants	3	BUTLER - BERNARD SCHINDLER
Hypotonie généralisée	6	BERNARD - SCHINDLER - PRATS BUTLER - LEISTI - NIEBUHR
Réflexe de Moro obtenu faiblement	2	PRATS - LEISTI
Cerveau normal	3	LEISTI - EDWARDS - BUTLER
Dilatation majeure des ventricules latéraux	2	PRATS - SCHMICKEL
Hydrocéphalie	2	PRATS - NIEBUHR
Cortex cérébral peu développé	2	PRATS - SCHMICKEL
Agénésie du corps calleux	3	SCHMICKEL - NIEBUHR BEISCHER
Aplasie de l'hypophyse	2	KEUTEL - BUTLER
Malformations des os de la base du crâne	2	KEUTEL - PRATS
Malformations d'Arnold - Chiari	2	KEUTEL - SCHMICKEL
Myélo-ménigocèle de la région lombo-sacrée	4	KEUTEL - PRATS - BEISCHER SCHMICKEL

4) Etude des dermatoglyphes :

Il n'a pas été fait d'étude globale des dermatoglyphes en raison du petit nombre de cas où les dermatoglyphes sont précisés.

IV - ETUDE ANALYTIQUE DE LA TRIPLOÏDIE COMPLETE

L'étude du syndrome descriptif de la triploïdie complète permet de trouver facilement des signes très fréquents.

A côté de signes véritablement fondamentaux comme la syndactylie III - IV des doigts de la main, on trouve des signes communs à d'autres aberrations chromosomiques : hypertélorisme ou pli palmaire transverse unique.

Mais il existe des critères simples de la triploïdie complète qu'il faut savoir rechercher :

1) Le syndrome de la triploïdie complète :

- Fontanelle postérieure de grande taille.
- Hypertélorisme.
- Colobome irien ou de l'uvée.
- Microphthalmie bilatérale.
- Oreilles petites, implantées bas et mal ourlées.
- Palais ogival.
- Pli palmaire transverse bilatéral.
- Syndactylie III - IV au niveau de la main, totale ; elle est uni ou bilatérale.
- Malformations du 5ème doigt.
- Syndactylie bilatérale des orteils I - II, ou III - IV.
- Ambiguïté sexuelle majeure, qui se retrouve lorsque le caryotype est 69,XXY.
- Myélo-méningocèle.
- Hypotonie majeure.

Par ailleurs : on note fréquemment une prématurité et un poids inférieur à la normale, ne correspondant pas à la durée de gestation. (La gestation est d'ailleurs perturbée).

Le décès survient quelques heures ou quelques jours après la naissance, dans un tableau de détresse respiratoire.

Anatomiquement : le placenta est de grande taille et d'état sub-molaire, parfois molaire macroscopiquement.

Chez le fœtus on relève fréquemment :

- . une cardiopathie congénitale
- . une hypoplasie des surrénales
- . des reins dysplasiques avec malformations urinaires
- . une hyperplasie des cellules de Leydig dans les testicules.

2) Donc un nouveau-né prématuré et hypotrophique qui présente :

- fontanelle postérieure de grande taille
- oreille petites, implantées bas, mal ourlées.
- syndactylie totale III - IV au niveau des mains et des pieds
- ambiguïté sexuelle majeure
- myélo-méningocèle,

alors que le placenta est de grande taille et d'un poids très élevé, est suspect de triploïdie.

Ces constatations doivent conduire à pratiquer dès le décès un caryotype sur biopsie de peau et sang périphérique et, éventuellement, une autoradiographie ou une dénaturation.

L'étude histologique des gonades, le dosage des gonadotrophines chorioniques placentaires, et une étude histologique du placenta peuvent fournir des arguments intéressants.

Résumé :

La triploïdie complète présente un syndrome descriptif très précis et facilement reconnaissable à l'aide de quelques critères simples : syndactylie III - IV, fontanelle postérieure de grande taille, ambiguïté sexuelle, placenta d'un poids élevé et présentant une dégénérescence molaire.

" " "

ESSAI DE DESCRIPTION DE LA TRIPLÔIDIE EN MOSAÏQUE

A propos de 10 observations rapportées dans la Littérature et de notre observation

I - CARYOTYPE DES ONZE OBSERVATIONS

Auteurs	Caryotype sanguin	Caryotype / Peau
Observation personnelle LEJEUNE (71)	46,XX 46,XX/69,XXY	46,XX/69,XXY 46,XX/69,XXY
"" BOOK (16 → 24) FERRIER (51) VAN DEN BERGHE (107) GROPP (56) SACREZ (98)	46,XY 46,XY 46,XY/69,XXY 46,XY -	46,XY/69,XXY 46,XY/69,XXY 46,XY/69,XXY 46,XY/69,XXY 46,XY/69,XXY
SCHMID (101)	48,XXYY	48,XXYY/71,XXYY
JENKINS (62) ELLIS (50 - 92) PENROSE & JOHNSTON (63)	46,XX 46,XX 46,XX	46,XX/69,XXX 46,XX/69,XXX 46,XX/69,XXX

II - ANAMNESE

1) Age moyen des parents :

L'âge moyen de la mère est de 24 ans.

L'âge moyen du père est de 28 ans.

Le caryotype des parents est normal.

2) Circonstances pathologiques antérieures :

Dans un cas (VAN DEN BERGHE (107)) deux avortements antérieurs sont signalés.

3) Etat des cycles menstruels antérieurs :

Dans deux cas (SACREZ (98) et SCHMID (101) il est précisé que les cycles sont réguliers.

4) Déroulement de la grossesse :

- . Dans un cas (SACREZ (98), une menace d'avortement se déclare au quatrième mois (traitement par oestro-progestatifs).
- . Dans un cas (Observation personnelle), on retrouve une albuminurie importante commençant au 6ème mois et liée à la grossesse. Cette albuminurie doit être rattachée à l'augmentation du volume du placenta : (1 100 g d'où probablement une distension utérine et réflexe utéro-rénal).

Dans la très grande majorité des cas, la grossesse est peu perturbée.

5) Durée de la grossesse :

La durée est le plus fréquemment normale.

- . Dans un cas (SACREZ (98), l'accouchement est prématuré.
- . Dans un cas (SCHMID (101), le terme a été dépassé de trois semaines.
- . Dans tous les autres cas, la durée de la gestation a été normale.

6) Etude du placenta :

- . Le poids du placenta n'est connu que dans trois cas : SACREZ 98(150g) ; LEJEUNE 71(1500g) ; Observation pers. (1 100 g).
- . L'étude histologique a été faite deux fois (SACREZ (98) et obs. pers.) et révèle des lésions proches d'un état sub-molaire.

III - DESCRIPTION CLINIQUE

- 1) Le poids moyen des enfants à terme est de 2 378 grammes.

Ce poids est très inférieur à la normale ; l'étude a été faite sur huit cas.

- 2) La taille moyenne des enfants à terme est de 45 cm.

La taille n'est connue que dans deux cas (SCHMID (101) - obs. pers.).

- 3) Durée de vie :

Il y a eu deux décès à la naissance (SACREZ (98) - VAN DEN BERGHE (107)).

Les autres enfants sont apparemment vivants à l'heure actuelle.

- 4) Etude des malformations :

Les symptômes et malformations qui ont été observés dans les différents cas de la Littérature ont fait l'objet d'un inventaire complet qui est dressé dans le tableau placé plus loin. (voir pages suivantes).

MALFORMATIONS DU CRÂNE ET DU VISAGE

S I G N E S	Nombre de cas	A U T E U R S
Un certain degré de dolicho- oxycéphalie	④	FERRIER - SCHMID - ELLIS LEJEUNE
Scaphocéphalie	1	Observation personnelle
non précisées	3	BOOK - GROPP - PENROSE
Front bombé et saillant	3	SACREZ - SCHMID - Observation personnelle
Front fuyant	1	LEJEUNE
Hydrocéphalie	1	VAN DEN BERGHE
Asymétrie crânienne	3	VAN DEN BERGHE - FERRIER JENKINS
<u>YEUX</u>		
Hypertélorisme plus ou moins prononcé	③	SCHMID - LEJEUNE Observation personnelle
Fentes palpébrales obliques en bas et en dehors	2	FERRIER - JENKINS
Hétérochromie irienne bilaté- rale	2	LEJEUNE - Obs. personnelle
Epicanthus bilatéral	1	SCHMID
Microphthalmie bilatérale	1	SACREZ
Colobome irien unilatéral et colobome choroïdal bilatéral	1	SCHMID

Malformations du crâne et du visage (suite)

<u>NEZ</u>		
Racine du nez écrasée (ensellure prononcée)	(3)	SACREZ - LEJEUNE Observation personnelle
Arête nasale large et proéminente	2	SCHMID - Obs. personnelle
<u>OREILLES</u>		
. de grande taille	2	... BOOK - SACREZ
. de petite taille	1	SCHMID
. implantées bas	3	SACREZ - SCHMID VAN DEN DERGHE
. mal ourlées	(4)	... VAN DEN BERGHE - BOOK SACREZ - SCHMID
<u>DIVERS</u>		
Obliquité des commissures labiales en bas et en dehors	(2)	FERRIER - JENKINS
Petite bouche	1	SCHMID
Mâchoire hypoplasique	1	... BOOK
Saillie de la lèvre supérieure	1	SACREZ
Fissure palatine	(3)	GROPP - SACREZ - LEJEUNE
Palais ogival	(2)	SCHMID - Obs. personnelle
Perte de l'articulé dentaire et dents hypertrophiées	1	... BOOK
Retard de calcification des dents, dystrophie de l'émail	1	Observation personnelle
Hypertrophie des gencives	1	SCHMID

Malformations du crâne et du visage (suite)

Anomalie de la position de la langue	1	Observation personnelle
Micrognathie	2	... BOOK - SCHMID
Rétrognathie	1	SACREZ

MALFORMATIONS DES EXTREMITES

<u>MAINS</u>		
Syndactylie partielle bilatérale III - IV	③	... BOOK - FERRIER - SCHMID
Syndactylie bilatérale (sans précision)	①	VAN DEN BERGHE
Zygodactylie unilatérale III - IV	②	LEJEUNE - ELLIS
Clinodactylie du V bilatérale ou unilatérale	③	... BOOK - SHMID - JENKINS
Clinodactylie du III bilatérale	②	... BOOK - SACREZ
Pouce court bilatéral ou unilatéral	2	... BOOK - VAN DEN BERGHE
Implantation proximale du pouce	1	Observation personnelle
Pli palmaire transverse bilatéral	2	SCHMID - LEJEUNE
Pseudo-pli palmaire unique bilatéral	1	Observation personnelle

Malformations des extrémités (suite)

Absence de pli de flexion à un doigt	2	LEJEUNE - JENKINS
Mains apparemment normales	2	GROPP - PENROSE

PIEDS

Syndactylie totale unilatérale des orteils III - IV	(1)	FERRIER
Syndactylie des orteils (sans précision)	(1)	VAN DEN BERGHE
Membrane entre les orteils droit et gauches II et III	(1)	SCHMID
Zygodactylie II - IV bilatérale	(1)	ELLIS
Syndactylie bilatérale partielle des orteils II - III	(1)	Observation personnelle
Pieds bots varus talus	1	SACREZ
Aplasie du 5ème orteil	1	SACREZ
Hypertrophie du gros orteil	1	SCHMID

ETAT DES ORGANES GENITAUX

Enfant ayant un caryotype dont les cellules triploïdes contiennent au moins un chromosome Y :	8 cas	SCHMID - GROPP - BOOK - FERRIER - VAN DEN BERGHE SACREZ - LEJEUNE - Observation personnelle
Organes génitaux externes apparemment normaux	3	VAN DEN BERGHE - SCHMID - GROPP
Verge normale ; testicules petits et mous	(1)	BOOK
Verge très petite, cryptor- chidie bilatérale	(1)	FERRIER
Organes génitaux externes et internes typiquement féminins	(1)	SACREZ
Ambiguïté sexuelle majeure	(2)	LEJEUNE - Obs. personnelle
Hypoplasie germinale sévère	1	BOOK
Aspect sub-normal de la biop- si testiculaire	2	LEJEUNE - Obs. personnelle
Enfant à caryotype 46,XX/69,XXX	3	ELLIS - JENKINS - PENROSE
Organes génitaux apparemment normaux	3	idem

ETAT NEUROLOGIQUE ET PSYCHO - MOTEUR

Comitialité	(3)	SCHMID - ELLIS - OBS. Personnelle ...
Hypotonie musculaire	4	BOOK - SCHMID - ELLIS Observation personnelle
Tonus musculaire normal	4	JENKINS - PENROSE GROPP - FERRIER
Raideurs articulaires localisées	3	SCHMID - SACREZ VAN DEN BERGHE
Retard psycho-moteur	(7)	... BOOK - ELLIS - FERRIER LEJEUNE - SCHMID - JENKINS Observation personnelle
Retard psycho-moteur très accusé	1	... BOOK
Retard psycho-moteur très léger	1	JENKINS
Intelligence apparemment supérieure à la normale	1	PENROSE

DEVELOPPEMENT CORPOREL

Asymétrie corporelle totale (hémi-atrophie)	(3)	ELLIS - JENKINS - FERRIER
Hémi-hypertrophie croisée	(1)	PENROSE
Asymétrie corporelle localisée	(2)	VAN DEN BERGHE - Obs. pers.
Asymétrie reconnue à la naissance	3	ELLIS - FERRIER - PENROSE

Développement corporel (suite)

Maturation osseuse normale	2	VAN DEN BERGHE - JENKINS
Retard de maturation osseuse	4	... SACREZ - BOOK - ELLIS Observation personnelle
Retard osseux plus important du côté de l'hémi-atrophie	2	ELLIS - FERRIER
Maturation osseuse plus ac- centuée dans les segments hy- pertrophiés	1	PENROSE
Croissance modérément retardée	1	FERRIER
Croissance normale	4	... ELLIS - JENKINS - BOOK - GROPP
Retard de croissance très net	3	SCHMID - LEJEUNE - Obs.personnelle

ETAT CUTANE

Grandes taches pigmentées cuta- nées sur les membres inférieurs	2	FERRIER - ELLIS
Lipomatose localisée	1	... BOOK
Aplasie des mamelons	2	SCHMID - LEJEUNE
Ecartement exagéré des mamelons	1	LEJEUNE
Anomalies cutanées du sacrum (souvent associées à un spina bifida occulta) :		
. angiome plan	1	Observation personnelle
. touffe de cheveux	1	SCHMID

ANOMALIES DES VOIES URINAIRES

Malrotation du bassin	1	SCHMID
Reflux vésico-urétéral majeur avec duplicité pyélo-urétérale unilatérale	1	Observation personnelle

5) Etude des dermatoglyphes :

Ils ont été étudiés 6 fois (BÖÖK (23) - ELLIS (50) - FERRIER (51) LEJEUNE (71) - SCHMID (101) - observation personnelle).

Il faut noter la fréquence du pli palmaire transverse.

D'une manière générale, l'intensité des figures (nombre de boucles sur les paumes et les soles) est très basse, comparée à celle de sujets normaux (Professeur PENROSE 1972). (92)

Pour le moment, étant donné le petit nombre de cas, il paraît difficile d'établir une description particulière des dermatoglyphes de la triploïdie en mosaïque.

IV - EXISTE-T-IL UN SYNDROME DE LA TRIPLOÏDIE EN MOSAÏQUE ?

1) Les signes les plus fréquents paraissent être les suivants :

Un certain degré de dolicho-oxycéphalie ; oreilles mal ourlées ; malformations palatines (fissure palatine - palais ogival) ; syndactylie des doigts III - IV ; clinodactylie du V ou du III ; syndactylie des orteils III - IV ou II - III uni ou bilatérale ; asymétrie corporelle et retard statural, osseux et psychomoteur ; hypoplasie des organes génitaux masculins ou ambiguïté sexuelle pour les enfants ayant un chromosome Y dans les cellules triploïdes.

2) Certains signes ne sont pas spécifiques :

Ce sont : le retard de maturation osseuse ; le retard psychomoteur, ou même l'ambiguïté sexuelle.

Par ailleurs l'asymétrie congénitale, l'obliquité antimongoloïde des paupières se rencontrent également dans le syndrome de Silver, qui ne relève pas d'une anomalie chromosomique.

3) Certain signe évoque une mosaïque chromosomique :

Il s'agit de l'hétérochromie irienne ; mais elle ne se retrouve que dans deux cas (LEJEUNE 71 - Obs. Pers.).

Le seul signe véritablement spécifique de la triploïdie paraît être la syndactylie III - IV des doigts et des orteils. Mais la syndactylie III - IV des doigts ne se rencontre que 5 fois sur 11 cas de triploïdie en mosaïque.

4) Comparaison entre triploïdie en mosaïque et triploïdie complète :

Il apparaît que la plupart des signes de la triploïdie complète se retrouvent dans la triploïdie en mosaïque ; mais ils sont différemment dispersés chez les malades.

On ne retrouve que quelques uns des signes de la triploïdie complète chez un enfant porteur d'une triploïdie en mosaïque : notre observation a seulement la syndactylie II - III des orteils et le palais ogival, l'enfant décrit par JENKINS (62) a seulement l'asymétrie.

5) Dans le but de permettre une recherche clinique de la triploïdie en mosaïque, nous proposerons des critères majeurs et des critères mineurs :

- des critères majeurs qui doivent éveiller les soupçons.
l'association de deux critères majeurs étant presque fondamentale.
- des critères mineurs qui, étant pris isolément ne sont pas spécifiques de la triploïdie en mosaïque, s'ils sont associés à des critères majeurs, confirment les soupçons et doivent conduire à pratiquer un caryotype sur sang périphérique et sur fibroblastes, par biopsie de peau ou d'aponévrose de la région pelvienne ou périnéale en cas d'ambiguïté sexuelle.

Critères majeurs :

- . asymétrie corporelle totale ou localisée.
- . syndactylie partielle ou totale, uni ou bilatérale, des doigts III - IV.
- . syndactylie partielle ou totale, uni ou bilatérale, des orteils III - IV, ou II - III.
- . ambiguïté sexuelle, ou hypoplasie des organes génitaux externes masculins.
- . hétérochromie irienne.

Critères mineurs :

- . obliquité anti-mongoloïde des fentes palpébrales et commissures labiales obliques en bas et en dehors.
- . oreilles implantées bas et mal ourlées.
- . fissure palatine ou palais ogival.
- . clinodactylie du doigt III ou du doigt V.

Résumé :

Il est très difficile, pour le moment, de définir le syndrome précis de la triploïdie en mosaïque.

Chaque enfant présente quelques signes de la triploïdie complète ; mais la grande majorité des signes décrits dans la triploïdie complète se retrouve dans l'ensemble des signes présentés dans les différents cas connus de triploïdie en mosaïque.

On propose des critères mineurs et des critères majeurs de la triploïdie en mosaïque : asymétrie corporelle, syndactylie des doigts III - IV, et/ou des orteils III - IV, ambiguïté sexuelle.

Cependant ces critères doivent servir de moyen de dépistage clinique de la triploïdie en mosaïque ; la confirmation étant apportée par les caryotypes établis sur sang et sur fibroblastes, après biopsie de peau.

Chapitre IV

BILAN DES DIFFERENTES RECHERCHES CYTOGENETIQUES DANS LA TRIPLOÏDIE

Après la découverte en 1960 par J.A. BOOK (16) de la triploïdie chez l'homme (enfant à caryotype 46,XY/69,XXY), les recherches cytogénétiques se succédèrent.

Nous rapportons ici celles de BOOK et d'EDWARDS. Puis nous verrons l'importance du pourcentage des cellules triploïdes dans la corrélation avec les symptômes observés et dans la discussion d'un mécanisme de compétition cellulaire, pour expliquer l'aspect normal du caryotype sanguin dans les mosaïques.

1) ETUDE DE LA SURFACE DES NOYAUX (EDWARDS, 49)

EDWARDS détermina la surface des noyaux des hépatocytes de son cas 69,XXY et la compara avec la surface des noyaux des hépatocytes d'enfants décédés mais normaux. 100 cellules de chaque série furent étudiées. La surface moyenne des noyaux triploïdes est supérieure de 50 % à la moyenne des noyaux diploïdes.

2) CHROMATINE SEXUELLE ET INDEX MITOTIQUE (EDWARDS, 49)

Parmi 300 fibroblastes triploïdes de culture, 16 ont un corps de Barr. 500 noyaux ont été analysés par un micro-densitomètre, selon la technique de Deeley. 10 noyaux étaient à des phases variées de la mitose. Sur 490 noyaux en interphase, 16 contenaient un corps de Barr.

Par ailleurs, dans une autre culture de fibroblastes triploïdes, 250 noyaux furent examinés ; il n'y avait aucun corps de Barr. 25 cellules étaient en mitose.

Ainsi l'index mitotique de la première culture où on avait trouvé quelques corps de Barr est bien plus bas que celui de la deuxième culture. Il y a une relation inverse entre l'incidence d'une chromatine sexuelle positive et l'index mitotique.

3) DESEQUILIBRE ("unbalanced") DU MATERIEL CHROMOSOMIQUE (BOOK)

Plusieurs fois, BOOK (16, 18, 20) à propos de son cas insiste sur le

"déséquilibre" fréquent des cellules diploïdes provenant de biopsies de peau et mises en culture. Ces cellules ne sont pas exactement à l'état diploïde, (il n'a pas été possible de compter exactement les chromosomes).

Cependant, les cellules diploïdes de la moelle osseuse et du sang périphérique sont bien équilibrées ; elles contiennent exactement 46 chromosomes.

Lors des cultures "in vitro", les cellules triploïdes de cet enfant présentent un entassement de métaphases, des dislocations et retards d'anaphase, ainsi que des fuseaux tri ou multipolaires, des groupes d'anaphases et des cellules filles avec des lots de chromosomes en nombre irrégulier. Il est possible que les cellules qui n'ont pas exactement 46 chromosomes proviennent des cellules triploïdes.

4) SELECTION DES CLONES CELLULAIRES

Dans la grande majorité des triploïdies en mosaïque, le caryotype du sang périphérique ne contient que des cellules diploïdes. BÖÖK (21) trouva quelques cellules (fort peu) triploïdes dans le sang périphérique de son cas. LEJEUNE (71) nota également 4 % environ de cellules triploïdes dans le sang périphérique de son cas 46,XX/69,XXY. VAN DEN BERGHE (107) nota par contre une majorité de cellules triploïdes dans le sang périphérique de son cas 46,XY/69,XXY, l'enfant décéda rapidement en quelques heures.

- ...
- Sélection dans la moelle osseuse : BOOK (19) ne trouva initialement que des cellules diploïdes normales dans la moelle osseuse. Il apparaissait improbable que des cellules diploïdes aient été triploïdes à l'origine. D'autre part, l'activité hématopoïétique de la moelle n'est pas compatible avec l'existence de cellules triploïdes et uniquement triploïdes, très anormales dans leurs mitoses et incompatibles avec la vie.

...

Par la suite, BOOK (21) constate 5 % de cellules triploïdes dans la moelle. Il évoque un mécanisme de sélection et d'élimination des cellules triploïdes dans la moelle osseuse. Une moelle osseuse uniformément triploïde est probablement incompatible avec la survie de l'enfant.

...

SCHMID (101) et GIRAUD (54) reprirent les idées de BOOK, concernant les mécanismes de sélection et de compétition dans la moelle osseuse.

- Sélection dans les cultures de fibroblastes : dans les cultures "in vitro" de fibroblastes provenant de biopsies de peau, un grand nombre de noyaux à différentes phases de pycnose indique une mort cellulaire sélective, probablement due à un état chromosomique très anormal. Il est probable que de telles perturbations, mitotiques, conduisent à l'élimination des cellules aneuploïdes ou des cellules

génétiq̃uement malformées, soit parce que ces cellules manquent d'un ou de plusieurs systèmes enzymatiques vitaux, soit parce qu'elles entrent en compétition avec des cellules génétiquement normales, qui les éliminent par leur pousse vigoureuse (BOOK,20).

Notant les similarités des dermatoglyphes digitaux et palmaires entre son cas 46,XY/69,XXY et celui d'EDWARDS 69,XXY, BÖÖK(23) pense que les anomalies observées dans son cas en mosaïque reflètent exactement celles d'un derme de triploïdie complète 69,XXY. Le derme de ce cas de mosaïque aurait eu une constitution triploïde XXY au moment de la formation des crêtes papillaires, puis par mécanismes de sélection et de compétition, des cellules diploïdes seraient apparues.

• Variations de pourcentage des cellules triploïdes dans les biopsies tissulaires.

...
BOOK (5) précisa que le pourcentage des cellules triploïdes dans les biopsies de peau diminue lorsque l'enfant grandit, comme il diminue lors des sub-cultures successives "in vitro".

ASPILLAGA (3), étudiant les cultures de cellules d'un foetus diploïde-triploïde, précisait que les cellules triploïdes ne paraissaient pas être désavantagées.

Cependant, le pourcentage des cellules triploïdes est très variable selon les lieux de biopsies (BÖÖK24, FERRIER 51, LEJEUNE 71).

JENKINS (62) pour sa part estime que les pourcentages des cellules diploïdes-triploïdes sont d'un intérêt limité, en raison des conditions de laboratoire qui peuvent influencer le comportement cellulaire.

PENROSE (92) étudiant les cultures des biopsies de peau de l'enfant présentant une triploïdie en mosaïque décrit avec ELLIS en 1963, estime qu'il n'y a pas de signe convaincant d'une diminution des cellules triploïdes au fil des ans : différentes cultures montrent des pourcentages différents de cellules triploïdes.

5) DONNEES DE L'AUTORADIOGRAPHIE (BOOK, 5)

Une étude détaillée de la replication de l'ADN des chromosomes des cellules diploïdes et triploïdes fut entreprise par autoradiographie utilisant la thymidine tritiée. D'une manière générale, la replication de l'ADN des cellules triploïdes et diploïdes est semblable à celle de cellules diploïdes normales.

On retrouve fréquemment un asynchronisme homologue de duplication des chromosomes des cellules triploïdes. Mais ce fait se retrouve dans les cellules diploïdes normales. Le chromosome 'Y' se réplique tardivement. Il n'y a pas d'X tardif ; il n'y a pas de corps de Barr dans les noyaux des cellules triploïdes.

Enfin, la durée des mitoses des cellules triploïdes et diploïdes est dans la limite de la durée des mitoses des cellules diploïdes normales. Il n'a été observé aucune cellule diploïde à caryotype déséquilibré.

6) ABSENCE DE PARALLELISME entre le pourcentage des cellules triploïdes et les signes cliniques.

Il est rigoureusement impossible d'établir un parallélisme quelconque entre le pourcentage des cellules triploïdes et les malformations de ces enfants.

Résumé

Les différentes études ont montré la complexité du problème de la mosaïque cellulaire diploïde-triploïde.

En effet, on ne peut affirmer qu'il n'y a pas de compétition "IN VIVO" entre cellules diploïdes et triploïdes ; ce mécanisme pourrait expliquer l'absence de cellules triploïdes dans le sang périphérique des enfants vivants présentant une mosaïque diploïde-triploïde.

ESSAI D'EXPLICATION DE LA TRIPLOÏDIE

I.- GENERALITES

1) Les travaux expérimentaux

Ils ont permis de découvrir la triploïdie : BOOK (15) chez les amphibiens, BEATTY (6-7), BOMSEL-HELMREICH (14).

Ils ont aussi permis certaines recherches sur le mécanisme de la triploïdie.

- . THIBAULT, cité par BOUÉ (29), a montré expérimentalement que le vieillissement du spermatozoïde pouvait induire une digynie : en fécondant in vitro des oeufs de lapine fraîchement ovulée avec des spermatozoïdes ayant séjourné 19 heures dans les voies génitales d'une femelle, 25 % des oeufs n'expulsent pas leur deuxième globule polaire.
- . Il peut également y avoir vieillissement de l'ovule, lorsque ce dernier est fécondé tardivement par des spermatozoïdes fraîchement émis (BOUÉ, 32).
- . La surmaturité de l'ovule au moment de la fécondation peut ainsi favoriser des accidents de non disjonction chromosomique ou la non expulsion du deuxième globule polaire (BOUÉ, 29).
- . Il peut exister une surmaturité intra-folliculaire (MIKAMO cité par SCHINDLER, 99). Elle entraîne des lésions cytoplasmiques, d'où une dégénérescence du fuseau achromatique et un comportement anormal des chromosomes pendant la méiose.

2) Corrélations avec les études cliniques humaines

a) Longueur des cycles menstruels

- HERTIG (61) a étudié 34 oeufs obtenus par hystérectomie, pratiquée à des dates plus ou moins proches du milieu du cycle menstruel. Ces hystérectomies étaient pratiquées chez des femmes ayant eu des grossesses antérieures.

Sur 34 oeufs, 23 sont normaux et 11 anormaux. Il établissait des relations très précises entre la période pré-ovulatoire et l'état du zygote.

En effet, si la phase pré-ovulatoire est de 14 jours ou moins, il y a 92,3 % de chances pour qu'après fécondation, se développe un zygote normal.

Inversement, si la phase pré-ovulatoire est de 15 jours ou plus, il y a seulement 42,8 % de chances pour qu'il se développe un zygote normal.

- BOUÉ (29) rapporte avoir observé des avortements triploïdes chez des femmes ayant des cycles menstruels longs de 30 à 50 jours avec ovulation tardive et surmaturation de l'ovule (COHEN, 44).

b) Délai ovulation-fécondation (BOUÉ, 29)

- Dans une observation , le rapport fécondant se situe 3 jours après l'ovulation. Il y eut avortement d'un foetus triploïde.
- Dans 7 observations, le rapport fécondant peut se situer soit avant l'ovulation (2 à 6 jours), soit après l'ovulation (2 à 5 jours). Les caryotypes observés étaient : 2 triploïdies et 5 trisomies.

o-o

A propos des cas de triploïdie observée chez l'homme, ELLIS (50), SACREZ (98), EDWARDS (49), GIRAUD (54), VAN DEN BERGHE (107), BOUÉ (28) ont discuté et essayé de préciser les mécanismes de la triploïdie.

On envisagera successivement les cas de triploïdie complète et de triploïdie en mosaïque.

II.- ESSAI D'EXPLICATION DE LA TRIPLOÏDIE COMPLETE

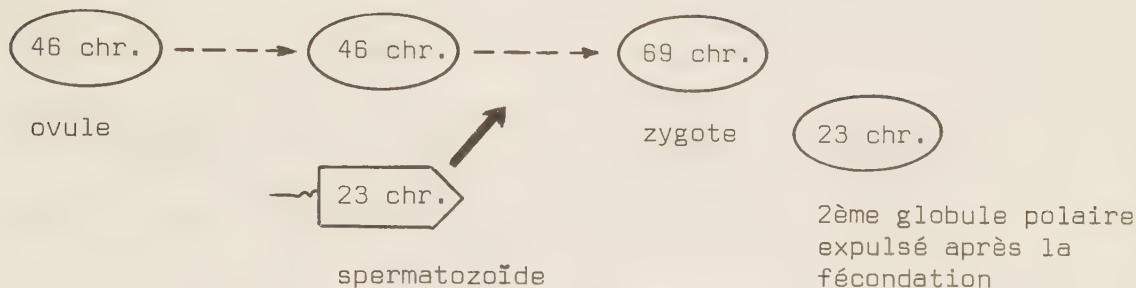
Les divers mécanismes qui permettent d'expliquer la triploïdie complète sont :

- les anomalies de la gamétogénèse,
- les anomalies de la fécondation,
- les anomalies de la division du zygote.

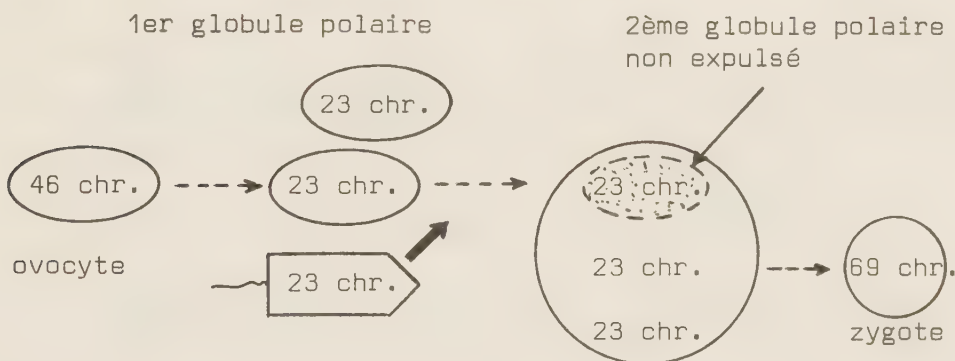
1) Anomalies de la gamétogénèse

- a) La digynie : L'anomalie de la méiose maternelle par défaut d'expulsion du premier ou du deuxième globule polaire aboutit à un ovule diploïde qui, fécondé par un spermatozoïde normal haploïde, formera un oeuf triploïde.

• non_expulsion_du_premier_globule_polaire



• non_expulsion_du_deuxième_globule_polaire



$2n \text{ } \varnothing$ chromosomes sexuels XX x $1n \text{ } \sigma$ chromosomes sexuels X ou Y.

La digynie explique les caryotypes 69,XXX et 69,XXY.

• exemple_de_digynie dans un cas de triploïdie 69,XXX
(observation de NIEBUHR, 82)

L'étude des groupes sanguins de l'enfant et de ses parents donna les résultats suivants (technique de dilution des anti-sérums).

enfant : $A_2 \text{ M N S} + s + (C+)^a C^W + D + E - c + e$

mère : $O \text{ M S} + s ? C + C^W - D + E - c$

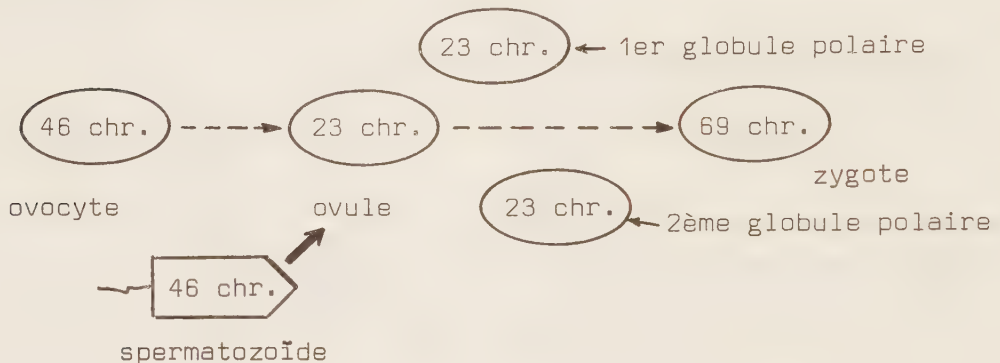
père : $A_2 \text{ N S} - s + (C-)^a C^W + D + E - c$

Les globules rouges de l'enfant donnent une réaction en double dose contre un sérum humain anti-M, et une simple dose contre un sérum de lapin anti-N.

Ainsi l'enfant a comme génotype M N et Rh : $M/M/N$ et $C D e / C^W D e / c d e$.

Ainsi dans ces deux systèmes, trois gènes allèles ont pu exprimer leur phénotype. L'état M/M/N indique qu'il y a eu deux lots haploïdes de chromosomes qui viennent de la mère. Il y a eu digynie.

- b) La diandrie : Il y a anomalie de la gamétogénèse aboutissant
- . soit à un spermatozoïde à 46 chromosomes, non réduit, caractérisé par une grosse tête,
 - . soit à un spermatozoïde à deux têtes (deux noyaux haploïdes), donc à 46 chromosomes au total.



$2n \sigma$, chromosome sexuel , soit XX, soit YY, soit XY

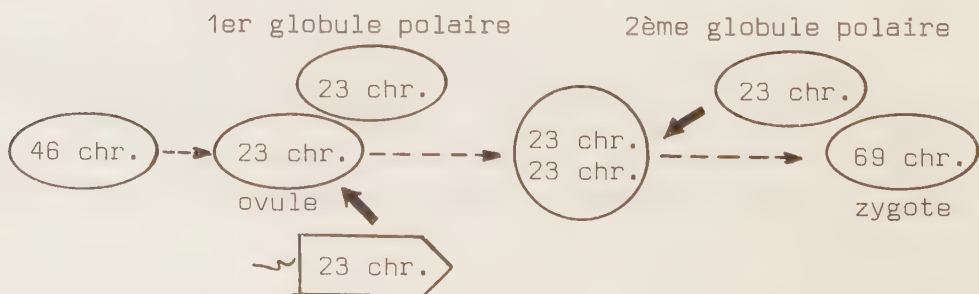
x
 $1n \text{♀}$, chromosomes sexuels X ou X.

La diandrie explique les caryotypes 69,XXX ; 69,XXY et 69,XYY.

Exemple de diandrie observée par BOUÉ (27) dans un cas d'avortement triploïde 69,XYY. Le spermogramme du père montra un type prédominant de spermatozoïdes à grosse tête (spermatozoïde non réduit à 46 chromosomes).

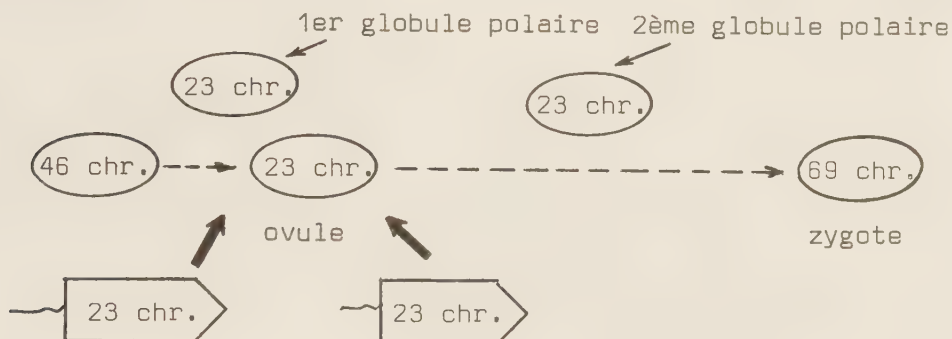
2) Anomalies de la fécondation

- a) Incorporation du 2ème globule polaire haploïde à un zygote diploïde normal.



C'est un cas de digynie.

- b) Fécondation d'un ovule normal par deux spermatozoïdes normaux.

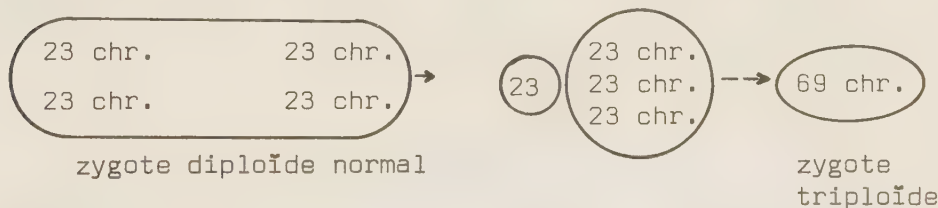


C'est un cas de diandrie.

- c) BOUE (25) après analyse statistique des résultats cumulés par CARR, SZULMAN, THIEDE et les siens, admettait les deux possibilités diandrie et digynie avec une fréquence équivalente. Ceci semblait se confirmer en 1970 (28).

- d) Anomalies de la division du zygote (EDWARDS, 49)

Au moment de la métaphase et de l'anaphase de la première division du zygote normal, il y a ségrégation anormale d'un lot haploïde de chromosomes, d'où formation d'une cellule à 23 chromosomes non viables et d'un zygote à 69 chromosomes.

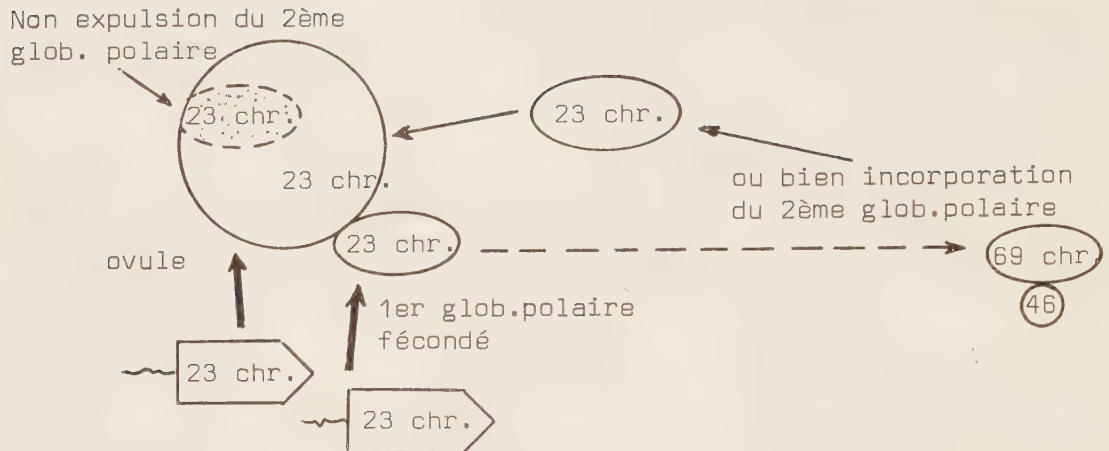


III.- ESSAI D'EXPLICATION DE LA TRIPLOIDIE EN MOSAÏQUE

- 1) Anomalies de la gamétogénèse et de la fécondation

- a) Il peut y avoir fécondation du premier globule polaire haploïde par un spermatozoïde haploïde, d'où un zygote diploïde et en même temps il y a fécondation de l'ovule diploïde par un spermatozoïde haploïde, d'où un zygote triploïde.

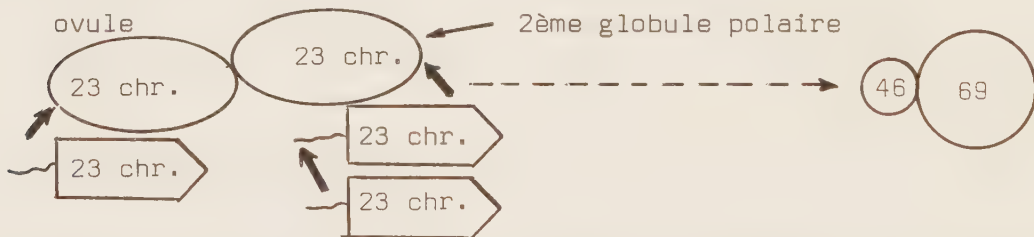
Cet ovule est diploïde, soit parce que le deuxième globule polaire n'a pas été expulsé, soit parce que le deuxième globule polaire est incorporé aussitôt après la fécondation de l'ovule.



Dans ce cas là, il y a deux lots de chromosomes haploïdes paternels et trois lots haploïdes maternels dans le zygote $2n/3n$.

Des spermatozoïdes différents rendent possible la constitution du caryotype 46,XX/69,XXY.

- b) Il peut y avoir fécondation de l'ovule haploïde par un spermatozoïde normal haploïde et fécondation du deuxième globule polaire par deux spermatozoïdes.



Une autre explication peut être proposée : fécondation d'un ovule haploïde par deux spermatozoïdes, associée à la fécondation du deuxième globule polaire par un spermatozoïde.

Dans ce cas là, il y a trois lots de chromosomes haploïdes paternels et deux lots de chromosomes haploïdes maternels.

- c) Fécondation d'un ovocyte normal, par des spermatozoïdes différents ; c'est le cas de la chimère 46,XX/69,XXY, décrite par LEJEUNE [71].

Digynie et dispermie sont deux mécanismes de production de la triploïdie. Au cours de la digynie, la mère fournit deux génomes. Au cours de la dispermie, le père fournit deux génomes.

Lorsqu'il est possible de déceler chacun des allèles d'un groupe sanguin, une distinction peut être faite entre ces deux types. Si la mère fournit deux allèles pour l'un des groupes analysés, la digynie est certaine.

L'étude des groupes sanguins a montré que la mère était homozygote récessive pour les groupes par lesquels elle diffère de son mari. Aucune déduction n'est possible.

La même incertitude concerne la contribution paternelle pour les groupes dans lesquels l'allèle dominant peut seule être détecté.

On remarque simplement que la lignée triploïde étant (Rh+, K+ et Jk (a+)), comme le père, la possibilité d'une fécondation par un spermatozoïde diploïde ne peut être écartée.

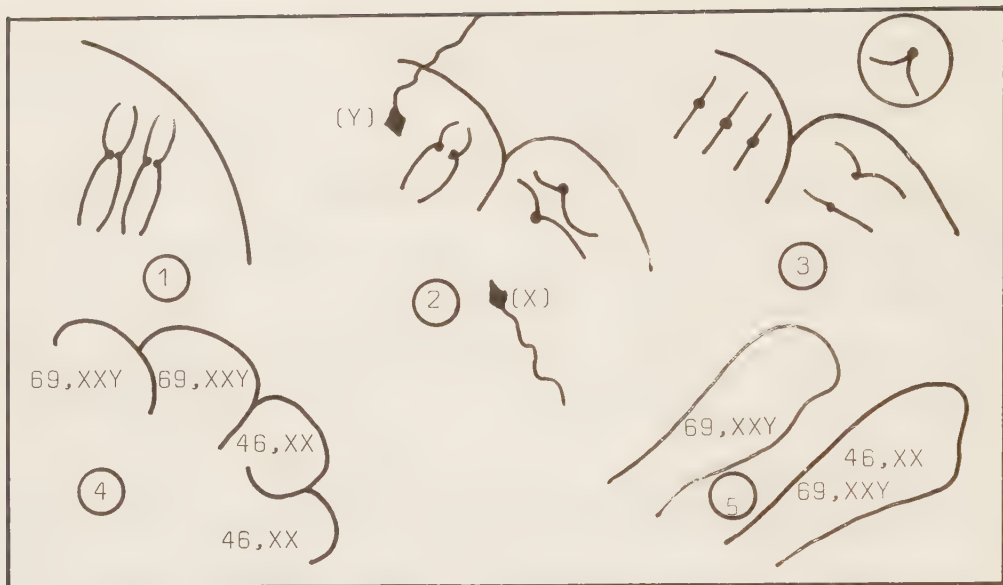
La contribution paternelle différant dans la lignée 46,XX et la lignée 69,XXY, le jumeau vivant ne peut être considéré comme une mosaïque mais comme une chimère.

On pourrait supposer que le foetus macéré était essentiellement 69,XXY et que la survivance de l'enfant a été permise par la lignée diploïde. Dès lors deux mécanismes sont possibles :

- ou bien les jumeaux sont des dizygotes provenant chacun d'un oeuf particulier, l'un d'eux étant triploïde ; il faudrait alors supposer qu'un échange ultérieur de cellules a déterminé la coexistence des deux lignées dans tous les tissus examinés.
- ou bien les jumeaux sont issus d'un même oeuf ayant subi un accident lors de la réduction chromatique et s'étant secondairement séparé en jumeaux pseudo-monozygotes. Ce dernier mécanisme a pour avantage de relier les uns aux autres les trois faits : gémellité, triploïdie, chimérisme.

Cette dernière hypothèse paraît en définitive la plus simple puisqu'elle ne fait intervenir qu'un seul accident déclenchant l'orientation anormale du premier fuseau méiotique.

(voir schéma d'après LEJEUNE, 71,
page ci-après)



(schéma d'après LEJEUNE, 71)

- ① L'orientation de la première division méiotique se fait anormalement et ②, seule la mitose inférieure poursuit un cours normal, avec émission du 2ème globule polaire ③, fécondation ② et ③. Clivage ultérieur en cellules 46,XX ④.

La mitose supérieure, équivalente à un 1er globule polaire ne se sépare pas de l'oeuf et ne subit pas la 2ème mitose ②. La fécondation aboutit à une cellule triploïde ③ qui se clive ④ en cellules 69,XXY.

Secondairement ⑤ la masse se sépare en 2 embryons ; l'un essentiellement 69,XXY, l'autre chimérique 46,XX/69,XXY.

- d) Fécondation d'un ovule normal par un spermatozoïde anormal et incorporation du 2ème globule polaire. C'est le cas de la mosaïque décrite par SCHMID (101) : 48,XXYY/71,XXXYY.

Le fait que les cellules diploïdes et triploïdes contiennent deux chromosomes Y d'une part et que d'autre part le caryotype du père soit normal, permet de penser qu'il y a eu fécondation par un seul spermatozoïde de constitution anormale ayant XYY comme chromosome sexuel.

Ceci implique que la lignée triploïde provienne de la fusion du 2ème globule polaire avec l'un des noyaux des cellules filles de la première division de l'oeuf.

- e) Incorporation du 2ème globule polaire qui n'a pas été expulsé dans l'un des deux noyaux de la première division du zygote normal. Cette

explication fut proposée par BOOK (19) pour son cas 46,XY/69,XXY.

C'est également l'explication proposée par ELLIS (50) pour son cas 46,XX/69,XXX.

Les phénotypes érythrocytaires, salivaires et sériques de l'enfant, de ses parents, de ses frères et soeurs furent établis.

Le groupe sanguin ABO de l'enfant est O ; le plasma contient des anticorps anti-A, mais pas d'anticorps anti-B comme cela devrait être dans le groupe O. La salive de cet enfant cependant contient de l'antigène B.

Des tests pratiqués sur les cellules de la muqueuse buccale, selon la méthode de Coombs, Bedford, Rouillard, montrent que quelques cellules contiennent de la substance B. On conclua que le génotype ABO des cellules diploïdes était OO, et que celui des cellules triploïdes était OOB.

Antigènes sanguins de l'enfant et de sa famille :

	E R Y T H R O C Y T E S		S A L I V E		
Père	A ₁ O	Le (a- b+)	A H	Le ^a	Le ^b
Mère	B O	Le (a-) ^o	B H	-	
Enfant	O O	Le (a- b+)	B H	Le ^a	Le ^b
Frère	A ₁ B	Le (a-) ^o	A B H	Le ^a	Le ^b
Soeur	O O	Le (a- b+)	H	Le ^a	Le ^b

(°) on ne pouvait disposer que d'un sérum Le^b contenant des anticorps anti-B.

Des examens dans les systèmes M N S s, Rh, Kell et Luthéran ne montrent pas d'augmentation de la quantité de ces antigènes dans les globules rouges de cet enfant.

L'examen des groupes sanguins ABO montre que le lot haploïde supplémentaire de chromosomes vient de la mère, il y a digynie.

Après fécondation, il n'y a pas eu expulsion du 2ème globule polaire ; la lignée triploïde a ainsi pu provenir de l'incorporation du lot haploïde chromosomique complémentaire (le 2ème globule polaire) dans l'un des noyaux-filles, pendant la première division du zygote. L'autre noyau donne alors la lignée diploïde.

f) Après fécondation d'un ovule haploïde par un spermatozoïde haploïde,

le deuxième globule polaire, ayant été fécondé par un spermatozoïde haploïde, est incorporé dans l'un des blastomères du zygote au cours de la première division (VAN DEN BERGHE, 1971).

- g) Enfin, il peut s'agir de l'incorporation d'un globule polaire diploïde à un oeuf triploïde déjà segmenté (BETTY, EDWARDS, cité par GIRAUD, 54).

2) Aberrations post-zygotiques

- a) GROPP (56) a essayé d'expliquer les cellules triploïdes constatées uniquement dans la muqueuse palatine d'un enfant présentant une fissure palatine.

Il estime que les cellules triploïdes n'ont pu apparaître qu'après la formation de l'oeuf ou dans les cellules qui sont à l'origine du blastème responsable de la formation de la région oropalatale.

- b) FERRIER (51, 52) présente un peu la même explication de son cas 46,XY/69,XXY.

Lors de l'examen des chromosomes de l'enfant dans les cellules triploïdes, on constata que deux chromosomes n° 13 étaient semblables par les satellites dans ce groupe de trois chromosomes et ils devaient avoir la même origine.

Le caryotype des parents a été examiné et il n'a pas été possible de retrouver un chromosome n° 13 si particulier par ses satellites chez le père de cet enfant ; pourtant la plaque métaphasique était d'excellente qualité.

La culture des leucocytes de la mère de cet enfant montra la présence d'un chromosome avec de grands satellites parmi le groupe 13-15.

Les grands satellites proviennent donc probablement de la mère.

La mosaïque diploïde-triploïde peut s'expliquer par une erreur mitotique se produisant dans un oeuf normal diploïde après la première division cellulaire. Les chromatides d'origine maternelle (ainsi que cela est prouvé par la double présence des satellites dans les cellules triploïdes) ont pu se coller l'un à l'autre pendant l'anaphase et migrer vers le même pôle, conduisant à la formation d'une cellule à 3n chromosomes et d'une autre cellule à n chromosomes (non viable).

La lignée de cellules diploïdes continue à proliférer parallèlement à la nouvelle lignée de cellules triploïdes.

- e) Pour BEATTY et RUSSEL (cité par SACREZ, 98), un oeuf triploïde

donnerait secondairement naissance à un contingent cellulaire diploïde par perte d'un lot génique haploïde au cours d'une mitose tripolaire.

Ce mécanisme, de loin le plus simple, est probablement le plus fréquent.

Résumé

On peut estimer que la triploïdie complète admet comme explication principale le vieillissement des gamètes, d'où des anomalies d'expulsion du 2ème globule polaire ou des fécondations par plusieurs spermatozoïdes.

La triploïdie en mosaïque nécessite défaut d'expulsion du 2ème globule polaire et fécondation double, ou bien des aberrations post-zygotiques.

La triploïdie complète est de compréhension simple (digynie, diandrie).

En revanche, la triploïdie en mosaïque reste difficile à expliquer et sa réalisation "in vivo" est très complexe, d'où probablement sa rareté.

Chapitre V

ESSAI D'EXPLICATION DU PSEUDO-HERMAPHRODISME MÂLE DE LA TRIPLOÏDIE

Le Pseudo-hermaphrodisme mâle est un syndrome caractérisant des individus aux organes génitaux (externes et/ou internes) ambigus ou féminins porteurs de gonades de nature testiculaire (in Thèse L. DAVID, 45).

Dans la triploïdie, 5 enfants sur 7 qui ont un caryotype 69,XXY ont un pseudo-hermaphrodisme mâle.

Parmi les enfants en mosaïque diploïde-triploïde qui ont un chromosome 'Y' dans la formule chromosomique des cellules triploïdes,

3 cas sur 8 ont un pseudo-hermaphrodisme mâle indiscutable (cas de SACREZ, LEJEUNE et observation personnelle),

dans 2 autres cas (BOOK, 24 - FERRIER, 51), les organes génitaux sont hypoplasiques : testicules de petite taille pour l'un, cryptorchidie, verge de petite taille et scrotum peu développé pour l'autre.

Après réflexion, nous avons choisi de maintenir le chapitre "Rappel sur le mécanisme de la différenciation sexuelle normale", qui aurait pu paraître didactique et marginal ; il peut au contraire faciliter la compréhension de certains points de l'explication du Pseudo-hermaphrodisme mâle de la Triploïdie.

Nous nous sommes référés pour ce "rappel" aux publications de C.LAURENT (67), M. ROBERT et C. LAURENT (97), HAMERTON (57), OHNO (84, 85), BOCZKOWSKI (13), MAUVAIS-JARVIS (76), JOST (64, 65), Louis DAVID (45), DAUDET (42), TURPIN (105).

I. RAPPEL SUR LE MECANISME DE LA DIFFERENCIATION SEXUELLE NORMALE

- 1) SEXE CHROMOSOMIQUE : Il est déterminé, lors de la fécondation, par l'union des gamètes : ovule à 22 autosomes + 'X'-spermatozoïde à 22 autosomes + 'X' ou 22 autosomes + 'Y'.

Il en résultera soit un embryon de sexe femelle 44 autosomes + XX, soit un embryon de sexe mâle 44 autosomes + XY.

- 2) SEXE GONADIQUE : Il correspond à la formation de la gonade.

a) Rôle des chromosomes 'X'

La formule gonosomique XX est nécessaire pour assurer un développement ovarien normal (démonstration faite par la gonade indifférenciée du syndrome de Turner XO et les anomalies de structure du chromosome X).

Cependant, il faut tenir compte de la théorie de l' 'X' dormant de Mary Lyon. Chez la femme, il existe un petit corpuscule sombre, dense, situé contre la face interne de la membrane nucléaire. Ce corpuscule dit corps de Barr n'existe pas chez l'homme. Il est recherché dans les cellules de la muqueuse buccale. Le pourcentage des cellules qui ont un corps de Barr chez une fille normale est de 20-40 %. On dit que la chromatine sexuelle est positive. Cependant, ce pourcentage dépend de l'examineur, du tissu examiné et des conditions de prélèvement.

Selon cette théorie, le chromosome 'X' hétéro pycnotique formant le corps de Barr est génétiquement inactivé. Le chromosome inactif est tiré au hasard ; il peut être soit d'origine maternelle, soit d'origine paternelle. L'inactivation se situe entre le 13ème et le 16ème jour de la vie embryonnaire. Cependant, on admet actuellement le caractère partiel de l'inactivation de ce 2ème 'X' ; certains gènes restant fonctionnellement actifs.

De plus, le nombre de corps de Barr est toujours égal au nombre de chromosomes 'X' moins 1. Lorsque l'on étudie, lors de l'autoradiographie, l'incorporation de la thymidine tritiée dans les chromosomes en replication, on constate que le chromosome 'X' qui donne le corps de Barr se caractérise par une replication tardive.

b) Rôle du chromosome 'Y'

Le chromosome 'Y' a une fonction testiculo-déterminante fondamentale. Il n'y a pas de différenciation sexuelle mâle en l'absence de chromosome 'Y'. L'existence de chromosomes 'X' supplémentaires comme dans le syndrome de Klinefelter, ne modifie pas radicalement

l'orientation testiculaire d'une gonade plus ou moins nettement dysgénétique. La présence de deux gonosomes 'Y' ne modifie pas le caractère fondamentalement dysgénétique du testicule Klinefelterien.

Il est intéressant de noter la puissance du chromosome 'Y' dans la détermination du sexe gonadique. C.E. FORD (53) a étudié les biopsies testiculaires d'enfants ayant des organes génitaux ambigus et un caryotype 46,XO/XY.

- Chez le premier enfant, le testicule avait 30 % de cellules 46,XY et 70 % de cellules 45,XO ; le streak gonadique contro-latéral avait 10 % de cellules 46,XY et 90 % 45,XO.

- Chez le deuxième enfant, le testicule avait 20 % de cellules 46,XY et 80 % de cellules 45,XO ; le streak gonadique contro-latéral avait 10 % de cellules 46,XY et 90 % de cellules 45,XO.

Il suffit donc de 20 % de cellules 46,XY pour permettre le développement d'un testicule.

c) Rôle des autosomes

Il a été mis en évidence par BRIDGES chez la Drosophile. Le sexe de l'animal est déterminé par le rapport entre le nombre des lots d'autosomes qui sont masculinisants et celui des gonosomes 'X' qui sont féminisants.

Quand ce rapport est supérieur à l'unité, on est en présence d'un mâle. Lorsqu'il est égal ou inférieur à 1, il s'agit d'une femelle (C. LAURENT, 67-96).

1X - 2A d'où un rapport $X/A = 0,5$ d'où un mâle.

2X - 2A d'où un rapport $X/A = 1$ d'où une femelle normale.

Lorsqu'il y a des aberrations de structure du gonosome 'X' (46,XXqi; 46,XXq-; 46,XXp-), c'est le gonosome 'X' anormal qui forme le corps de Barr et qui se réplique tardivement à l'autoradiographie.

HAMERTON (57) fait donc remarquer qu'un gonosome 'X' morphologiquement normal et pleinement actif est nécessaire pour équilibrer chaque lot diploïde d'autosomes. A notre avis, ceci implique une corrélation fonctionnelle entre autosomes et gonosomes 'X'.

d) Mécanisme de formation de la gonade

La gonade primitive indifférenciée est constituée d'une corticale et d'une médullaire :

- La corticale ou épithélium superficiel germinatif est constituée par des cellules d'origine coelomique et des cellules germinales primitives.

- La médullaire est composée de cellules du blastème du mésonéphros.

La corticale va proliférer en profondeur dans la médullaire sous forme de cordons sexuels primitifs. La théorie de Witschi établissant le concept de l'incompatibilité cortico-médullaire n'est plus guère admise. Selon cette théorie, l'ovaire se formerait par développement de la corticale avec inhibition de la médullaire et le testicule se formerait par développement de la médullaire avec inhibition de la corticale. Des inducteurs ou hormones sécrétées sous contrôle génétique orienteraient la différenciation sexuelle. Une cortexine agirait comme inducteur de la différenciation ovarienne et une médullarine comme inducteur de la différenciation testiculaire.

Cependant histologiquement, on a constaté que les cellules mésenchymateuses (provenant du blastème du mésonéphros) se disséminaient à travers toute la gonade indifférenciée ; ceci argumente la thèse de l'origine blastémique commune des cellules folliculaires de l'ovaire et des cellules interstitielles du testicule (OHNO, 84).

Le chromosome 'Y' oriente donc la différenciation de ce blastème en un tissu interstitiel, producteur d'hormones androgènes et la gonade indifférenciée se transforme en testicule (OHNO, 84).

Lorsque les déterminants femelles prédominent, le blastème se différencie en cellules folliculaires, productrices d'hormones oestrogéniques, d'où la formation d'un ovaire (OHNO, 84).

Selon JOSE (65), l'orientation de la gonade primitive serait ovarienne. Chez le mâle, un mécanisme (peut-être humoral) lié à la présence du chromosome 'Y' entrerait en activité précocement et imposerait la masculinité de l'ébauche indifférenciée. Sans cela, celle-ci se différencierait plus tard en un ovaire.

3) DIFFERENCIATION SEXUELLE SOMATIQUE

- a) Les voies génitales ont une différenciation spontanée féminine en l'absence d'ovaire.
- b) La différenciation masculine est conditionnée par deux facteurs :
 - un facteur de réceptivité des conduits génitaux limité dans le temps (jusqu'à la 12ème semaine),
 - un facteur testiculaire.

Le testicule foetal pourrait sécréter deux sortes de sécrétions nécessaires à la différenciation sexuelle de l'ensemble de l'appareil génital :

- . une sécrétion inhibitrice faisant disparaître les voies femelles (canaux de Müller),

- une sécrétion masculinisante (stéroïdes androgènes et testostérone) provoquant le développement des structures masculines (canaux de Wolff et sinus-urogénital) (155) (JOST, 65).

c) Le testicule foetal et néo-natal :

- A la 6ème semaine, survient dans la gonade indifférenciée une ségrégation cellulaire faisant apparaître les futurs tubes séminifères, séparés par des cellules indifférenciées. En même temps, les assises superficielles se raréfient (formation de l'albuginée) (JOST, 65). Les éléments mésenchymateux du testicule sont capables d'une stéroïdogénèse androgénique très précocement, bien avant leur transformation en cellules de Leydig à la 9ème semaine.
- Il est possible que l'hypophyse foetale intervienne en stimulant les cellules de Leydig (expériences de JOST) ; mais les gonadotrophines chorioniques maternelles jouent sans doute un rôle stimulant prépondérant. Il existe en effet un parallélisme assez net entre la courbe du développement des cellules de Leydig foetales et celle de l'élimination des gonadotrophines chorioniques maternelles urinaires au cours de la grossesse (NIEMI, 83).
- Dès la naissance, les spermatogonies foetales très caractéristiques grâce à leur éosinophilie, deviennent pycnotiques et dégénèrent pour laisser la place à de grosses spermatogonies chromophobes que l'on retrouvera jusqu'à l'approche de la puberté.
- C'est au niveau du tissu interstitiel que s'observe le changement le plus important. En effet, depuis le 7ème mois de gestation, les cellules de Leydig deviennent plus rares, plus clairsemées et à la naissance il n'y a pratiquement plus de cellules de Leydig. Dans les espaces inter-tubulaires, on observe des cellules à noyau pycnotique et à cytoplasme vacuolaire, ainsi que des cellules d'allure fibroblastique (GIROD, 55).
- Cependant, le testicule de l'enfant est très sensible aux gonadotrophines. Ainsi au cours des tumeurs sécrétant des gonadotrophines (hépatome - chorioépithéliome), on observe sur les biopsies testiculaires une importante hyperplasie du tissu interstitiel avec apparition de nombreuses cellules de Leydig (DONOVAN et VAN DER WERFFTEN BOSCH, 47).

d) Mécanismes de la descente du testicule (DAUDET, 42)

Au milieu du troisième mois de la vie foetale, le testicule commence sa migration rétro-péritonéale depuis le mésonéphros. Il abandonne donc la région lombo-sacrée, devient inguinal au 7ème mois, ne prend sa position définitive intra-scrotale qu'à la naissance avec oblitération du canal péritonéo-vaginal.

- Théorie mécanique : proposée par EBERTH en 1904, selon laquelle le gubernaculum testis servirait de tracteur actif au testicule. Le

gubernaculum testis est constitué par la réunion d'un repli péritonéal s'étendant du mésonéphros à la région inguinale et d'une évagination de la cavité coelomique (processus vaginal).

Cependant, le gubernaculum testis n'a aucune force contractile ; mais il jouerait un rôle en ouvrant le chemin du testicule. Dilatant le canal inguinal et le scrotum, il permettrait le développement du processus vaginal et du crémaster. Ces modifications seraient elles-mêmes sous la dépendance de la propre sécrétion androgénique du testicule foetal.

- Théorie hormonale : La descente testiculaire est sous la dépendance des gonadotrophines chorioniques (succès du traitement des cryptorchidies par les gonadotrophines chorioniques, travaux expérimentaux de LOMBARD-ENGLE qui provoquent la descente du testicule chez le macaque impubère par injections d'urines de femme enceinte).

Le rôle des gonadotrophines chorioniques n'est pas direct sur la migration testiculaire, mais se fait par stimulation du testicule foetal. De toutes façons les mécanismes de la migration normale du testicule ne peuvent s'exercer que si le testicule est lui-même normal. Selon l'expression de LAURENCE : "Le testicule est automobile ; le moteur qui le propulse est sa propre activité androgénique".

4) MECANISMES GENIQUES DE LA DIFFERENCIATION SEXUELLE

- a) BOCZKOWSKI (13) propose un schéma assez simple, reprenant ainsi les travaux de POLANI, MAC FEELY et HAMERTON.

Le chromosome 'Y' porterait le gène répresseur du facteur inhibant la différenciation testiculaire.

Le chromosome 'X' porterait trois gènes :

- le premier est le facteur inhibant la formation testiculaire,
- le deuxième est le facteur permettant la différenciation testiculaire,
- le troisième est le facteur permettant la différenciation ovarienne.

Chez le mâle, le gène porté par le chromosome 'Y' réprime le facteur inhibant la formation testiculaire porté par le chromosome 'X' ; d'où mise en action du facteur permettant la différenciation testiculaire.

Chez la femelle, le gène inhibant la formation testiculaire peut entrer en action et inhibe le gène permettant la différenciation testiculaire. Il y a alors mise en action du gène permettant la différenciation ovarienne.

Et il est vraisemblable que les gènes sexuels différenciateurs interviennent en induisant des réactions enzymatiques.

- b) OHNO (85) de son côté estime que la différenciation sexuelle somatique est due à l'action d'un seul gène porté par le chromosome 'X'. Le chromosome 'Y' restant indispensable à la différenciation gonadique.

La régression des canaux de Müller -chez le mâle- serait due à une sécrétion inhibitrice du testicule (soutenant ainsi la théorie de JOST).

Par contre, le développement des canaux de Wolff chez le mâle serait dû à la réceptivité de ces tissus à la testostérone, par l'intermédiaire d'une protéine spécifique (produit de ce gène lié au chromosome 'X'). Cette protéine spécifique cytoplasmique sert de répresseur de système enzymatique et a une affinité certaine pour la testostérone ou de son métabolite : la 5 α dihydrotestostérone.

En présence de testostérone, le complexe protéine cytoplasmique-testostérone passe dans le noyau et active une polymérase à ARN, d'où une production augmentée de ribosomes et par suite l'augmentation de la synthèse protéique et une hypertrophie des tissus.

Après l'association de la testostérone et de la protéine cytoplasmique, les mécanismes enzymatiques dérégulés peuvent entrer en jeu. Il y a ainsi dans l'organisme mâle des cellules cibles de la testostérone en particulier les canaux de Wolff et le sinus uro-génital.

Chez la femelle, l'absence de testostérone ne peut mettre en oeuvre ce système. Dans le cas du testicule féminisant, il y aurait absence d'affinité de cette protéine cytoplasmique pour la testostérone. Il y aurait perte d'une partie de cette protéine cytoplasmique (OHNO, 85).

- c) U. MITTWOCH (79) estime que la différenciation sexuelle de la gonade indifférenciée est le résultat d'une différence de vitesse de croissance des gonades de l'embryon ; différentes expérimentations ont montré que les gonades mâles ont une croissance bien plus rapide que les gonades femelles.

Aussi l'orientation de la gonade indifférenciée serait ovarienne ; mais s'il y a présence de chromosome 'Y', ce dernier provoque une augmentation des divisions cellulaires ; ce qui déclenche le développement de la gonade dans un sens testiculaire.

II. ESSAI D'EXPLICATION DU PSEUDO-HERMAPHRODISME MALE

Il a été précisé dans la description de la triploïdie complète et de la triploïdie en mosaïque, que les enfants qui ont un chromosome 'Y' dans la formule chromosomique des cellules triploïdes présentent très fréquemment un pseudo-hermaphrodisme mâle. Le rôle du chromosome 'X', des autosomes et du chromosome 'Y' sera étudié successivement.

1) ROLE DU CHROMOSOME 'X'

a) La "Lyonisation" n'est pas constante.

Très vite apparut un fait fondamental et d'une certaine manière caractéristique de la triploïdie. La loi, selon laquelle dans une cellule le nombre de corps de Barr est toujours égal au nombre de chromosomes "X" moins un, ne se vérifie pas dans certains cas de triploïdie.

- ...
- BOOK (18), le premier, fit remarquer qu'il n'y avait pas de corps de Barr dans les cellules triploïdes de son cas 46,XY/69,XXY ; fait confirmé par l'autoradiographie, il n'y a pas d' 'X' qui se replique tardivement.
 - U. MITTWOCH (77) étudia les cellules provenant de la biopsie de peau de l'enfant étudié par ELLIS (mosaïque 46,XX/69,XXY). Il y a la même proportion de cellules diploïdes que de cellules triploïdes. Sur 1.000 cellules étudiées, il y avait :
 - { 396 cellules sans corps de Barr,
 - { 487 cellules avec un corps de Barr,
 - { 64 cellules avec deux corps de Barr.Parmi 112 cellules triploïdes, 11 cellules ont deux corps de Barr.

CARR (1963) cité par U. MITTWOCH (77) n'avait pas trouvé de corps de Barr dans les cellules triploïdes XXY d'un fœtus.

Par contre ATKIN-KLINGER (4) après culture d'une môle hydatiforme révélant une triploïdie 69,XXX, trouva un nombre considérable de noyaux avec deux corps de Barr.

U. MITTWOCH (77) concluait que les cellules 69,XXX pouvaient avoir deux corps de Barr.

- HARDEN (58) propose la formule suivante pour calculer le nombre de corps de Barr :

$$\frac{B}{2} = X - \frac{P}{2}$$

B : nombre de corps de Barr
X = nombre de chromosomes 'X'
P = degré de polyploïdie.

- . Cette formule appliquée à la triploïdie 69,XXY donne un nombre de corps de Barr égal à $1/2$; ce qui signifie qu'il y aura des cellules à 0 et des cellules à 1 corps de Barr.

FERRIER (51) rapporta également que son cas 46,XY/69,XXY n'avait pas de chromatine sexuelle.

SCHMID (101), par étude cytologique et autoradiographique de son cas 48,XXYY/71,XXXYY, ne constatait qu'un seul corps de Barr.

SCHINDLER (99), LEISTI (69) décrivent des cas 69,XXY avec un pseudo-hermaphrodisme mâle majeur n'ayant pas d' 'X' tardif à l'autoradiographie.

SACREZ (98), pourtant, précisa que son cas 46,XY/69,XXY avait une chromatine sexuelle positive. Le corps de Barr ne pouvant provenir que des cellules triploïdes et considérant l'absence de corps de Barr dans les cellules 69,XXY de certaines triploïdies, il estimait que soit il n'y avait pas Lyonisation, soit comme dans certains cas de polyploïdie tumorale, l'excès de matériel génique autosomique venait masquer les corpuscules chromatinien.

Les cas de LEJEUNE (71) et notre observation ont une chromatine sexuelle positive lors de l'étude des frottis de muqueuse buccale alors que le caryotype est 46,XX/69,XXY. Cependant les fibroblastes n'ont pas été étudiés par autoradiographie ou par technique de dénaturation.

- . La formule de HARNDEN appliquée aux cellules 69,XXX donne une réponse mathématique à $1\frac{1}{2}$. Biologiquement, il y aura des cellules à 1 corps de Barr et d'autres cellules à 2 corps de Barr.

En fait, dans les cellules 69,XXX, le pourcentage des cellules à 1 corps de Barr est bien supérieur au pourcentage des cellules à 2 corps de Barr.

C'est le cas précisément de l'enfant décrit par BUTLER (34) où

- { 32,5 % des cellules examinées ont un seul corps de Barr,
- { 65 % des cellules n'ont pas de corps de Barr,
- { 2,5 % seulement des noyaux ont 2 corps de Barr.

NIEBUHR (82) cependant par autoradiographie des leucocytes de son cas 69,XXX trouva :

- { 13 cellules à 2 chromosomes X tardifs,
- { 5 cellules à 1 chromosome X tardif,
- { 4 cellules sans chromosome X tardif.

C'est-à-dire une majorité de cellules ayant deux corps de Barr ; cette constatation concorde avec celle faite chez les femmes 47,XXX dont les cellules comportent deux corps de Barr.

...

- . La formule de HARNDEN a été adoptée par BOOK (24) et vérifiée par CARR (39) lors de l'étude chromosomique des avortements spontanés. BOUE (25)

lors de l'étude des aberrations chromosomiques dans les avortements, nota l'absence de Lyonisation dans les cellules 69,XXY et dans la majorité des noyaux 69,XXX. Il trouve un seul corps de Barr et un pourcentage de noyaux avec 2 corps de Barr inférieur à 2 %.

b) Action féminisante du chromosome 'X' en double dose

- L'absence de Lyonisation avait déjà inspiré à EDWARDS (49) une théorie explicative du pseudo-hermaphrodisme mâle de la triploïdie.

En effet, le premier cas de cet auteur (enfant né vivant et avec un caryotype 69,XXY) présentait une ambiguïté sexuelle majeure et les noyaux des cellules de la muqueuse vésicale examinés ne renfermaient aucun corps de Barr.

Dans une culture cellulaire, sur 490 noyaux :

10 avaient un corps de Barr et dans une autre culture

il n'y avait aucun corps de Barr parmi 250 noyaux étudiés.

EDWARDS estimait que la tendance à la formation des corps de Barr était très faible et envisageait l'hypothèse d'un mécanisme d'équilibre entre autosomes et chromosomes sexuels. Etablissant un parallèle entre les cellules diploïdes 47,XXY où le chromosome 'X' en excès se transforme en corps de Barr et qui n'est pas pleinement actif, et les cellules triploïdes 69,XXY, EDWARDS émettait l'hypothèse que l'absence ou le petit nombre de corps de Barr suggérait l'existence de deux chromosomes 'X' actifs dans les cellules 69,XXY.

Il concluait que dans ces conditions tout à fait spéciales, les deux chromosomes 'X' exerçaient une "influence féminisante" suffisante pour supprimer partiellement l'influence masculinisante du chromosome 'Y'.

GIRAUD (54) reprenait les mêmes hypothèses.

- En effet, il existe des cas très nets de contre-vérification : lorsqu'il y a "lyonisation", les anomalies des organes génitaux sont moins importantes.

KEUTEL (66) présente un cas d'enfant 69,XXY dont les organes génitaux sont normaux avec cryptorchidie bilatérale seulement ; mais 47 % des noyaux du foie et des villosités placentaires ont un corps de Barr.

Le cas de SCHMICKEL (100), 69,XXY a également des organes génitaux externes normaux avec seulement une cryptorchidie unilatérale et une chromatine sexuelle nettement positive (32 % des noyaux examinés). Cet auteur reprend également la théorie d'EDWARDS.

PRATS (95) cependant fait observer que son cas 69,XXY a un hypospade pénoscrotal et un petit pénis tout en ayant un corps de Barr indiscutable dans 12 % des cellules de Leydig et dans 10 % des cellules réticulaires du thymus.

On peut dans ce cas précis faire remarquer que l'ambiguïté sexuelle est mineure et ceci parce qu'il y a eu Lyonisation ; la chromatine sexuelle est faiblement positive.

2) ROLE DES AUTOSOMES

a) Activation des chromosomes X par les autosomes

- LEJEUNE (71) étudiant les modifications du corpuscule de Barr chez les enfants triploïdes, soupçonnait l'existence d'un mécanisme complexe de régulation entre autosomes et chromosomes sexuels.
- SCHMID (101) envisageait le déséquilibre chromosome X actif-autosomes.
- BUTLER (34) pensait qu'il y avait un déséquilibre entre l'activité des trois lots d'autosomes et des chromosomes sexuels, tout en mettant l'accent sur la négativité fréquente de la chromatine sexuelle dans les cellules 69,XXY.
- HAMERTON (57), dans les cellules diploïdes évoquait une interaction entre autosomes et chromosomes sexuels XX.
- De plus, il faut remarquer que dans le syndrome de Klinefelter 47,XXY, il n'y a généralement pas d'ambiguïté sexuelle. La différence de ce caryotype avec celui de la triploïdie 69,XXY est une différence de 22 autosomes. Ainsi on peut envisager le fait que ce sont les 22 autosomes supplémentaires qui sont responsables de l'ambiguïté sexuelle si fréquente dans la triploïdie. De plus, il y a un corps de Barr dans les cellules 47,XXY.
....
- BOOK (24), après avoir noté l'existence de l'ambiguïté sexuelle du cas d'EDWARDS, les anomalies histologiques du testicule de son cas 46,XY/69,XXY, les anomalies morphologiques des organes génitaux du cas de FERRIER 46,XY/69,XXY, émet l'hypothèse d'un équilibre entre autosomes et chromosomes sexuels X, dans la différenciation sexuelle masculine.
....
 - . Par ailleurs, si dans le syndrome de Klinefelter 47,XXY il n'y a généralement pas d'organes sexuels ambigus, lorsque le nombre des chromosomes X augmente, on note une augmentation des anomalies des organes génitaux externes et des cryptorchidies. (Cas 49,XXXXY où il y a cependant trois corps de Barr).
 -
 - . Ainsi BOOK estime qu'un lot diploïde d'autosomes active un chromosome X et active probablement partiellement les chromosomes X supplémentaires dans la cellule.
 - . Ces chromosomes X supplémentaires forment autant de corps de Barr, mais ils sont génétiquement actifs partiellement. Cependant, malgré des chromosomes X supplémentaires, la gonade reste

histologiquement un testicule en raison de la présence dans le caryotype d'un chromosome Y.

- . BOOK estime donc que dans les cellules triploïdes XXY, les trois lots d'autosomes activent toujours un chromosome X et dans la majorité des cellules activent les 2 chromosomes X.

Ceci expliquerait le pseudo-hermaphrodite mâle des triploïdies XXY, dans la mesure où les gènes féminisants portés par les deux chromosomes X sont deux fois plus nombreux que dans la cellule diploïde 46,XY.

- . En effet, il faut se souvenir que le sexe somatique dépend en définitive du nombre et de la force respectifs des gènes masculinisants par rapport aux gènes féminisants (C. LAURENT, 67).

Avec le Docteur LAURENT, nous approuvons entièrement cette théorie associant l'absence de Lyonisation et le caractère particulier d'un lot d'autosomes supplémentaires dans la triploïdie qui peut expliquer le pseudo-hermaphroditisme mâle de ces enfants.

b) Les autosomes, porteurs de facteurs féminisants ?

- . On se souvient des expériences de castration de JOST, donnant un phénotype féminin, quelque soit le génotype. Les sujets XO ont un phénotype féminin, comme les sujets XX avec anomalies de structure d'un chromosome X. Une paire de chromosomes X est nécessaire au développement normal des ovaires, mais non de l'appareil génital féminin (SERINGE - 102).

Il est possible que les facteurs déterminant le phénotype féminin soient répartis sur les autosomes et les chromosomes X (C. LAURENT, 67).

- . La présence de facteurs féminisants sur les autosomes (renforcée dans la triploïdie par un lot haploïde d'autosomes supplémentaires) pourrait expliquer -entre autres raisons- le pseudo-hermaphroditisme mâle si fréquent dans la triploïdie.
- . Ceci pourrait expliquer en particulier l'ambiguïté sexuelle majeure (organes génitaux externes et internes typiquement féminins, sans étude histologique de la gonade cependant) de l'enfant décrit par SACREZ (98) et à caryotype 46,XY/69,XXY.

Précisément dans ce cas, la chromatine sexuelle est positive et le corps de Barr ne peut provenir que des cellules triploïdes 69,XXY.

3) ROLE DU CHROMOSOME Y

- Le chromosome Y a une fonction testiculo-déterminante fondamentale. Dans le cadre des triploïdies en mosaïque, la fréquence des ambiguïtés sexuelles majeures est bien plus faible chez les enfants à caryotype 46,XY/XXY (1 cas sur 5 : celui de SACREZ) que chez les enfants

à caryotype 46,XX/69,XXY (cas de LEJEUNE et observation personnelle: 2 cas sur 2).

- BOCZKOWSKI (13) soutient une théorie selon laquelle le chromosome Y porte un gène réprimant le facteur inhibant la formation testiculaire portée par le chromosome X.

L'enfant décrit par SCHMID (101) 48,XXYY/71,XXXYY est le seul à avoir des organes génitaux externes normaux. Dans les cellules triploïdes 71,XXXYY, il y a un seul X inactif vérifié par autoradiographie.

La double dose de chromosome Y réprime donc les deux chromosomes X actifs d'où l'absence d'anomalies des organes génitaux externes.

- Le cas décrit par VAN DEN BERGHE (107), 46,XY/69,XXY a des organes génitaux externes apparemment normaux, mais il n'a pas été fait d'étude du sexe chromatinien.
- HERSCHLER (60) étudiant le rôle des chromosomes sexuels dans l'origine du frêne-martinisme chez les bovidés, trouva une corrélation très nette entre le degré de la différenciation gonadique mâle du jumeau femelle et le pourcentage de cellules portant un chromosome Y constaté dans le sang périphérique du jumeau femelle.

La masculinisation de la gonade du jumeau femelle ne dépend pas du passage des hormones mâles provenant du jumeau mâle à travers les anastomoses vasculaires entre les deux jumeaux ; mais elle dépend de la présence du chromosome Y au moment de la différenciation gonadique.

Plus il y a de cellules à chromosome Y, plus la gonade du jumeau femelle se différencie dans un sens mâle.

- A l'inverse, JOST (64) ne trouve aucune corrélation entre le pourcentage de cellules à chromosome XY présentes dans le foie et la sévérité de la masculinisation au niveau de la gonade.
- DUNN (48) étudia un bovidé vrai hermaphrodite dont les traits sont typiquement femelles, mais il existe un pénis et un scrotum sans gonade. Après vérification anatomique, il constata en plus du pénis, des vésicules séminales bilatérales, un vagin, un utérus normal, un ovaire du côté gauche avec un corps jaune de grande taille et du côté droit une gonade contenant du tissu testiculaire et du tissu ovarien.

Le caryotype dans le sang contenait des cellules diploïdes XX et sur 700 cellules analysées, une seule cellule triploïde XXY. La peau ne contenait que des cellules diploïdes.

Par contre, la gonade gauche (ovaire bien développé) contenait 84 % de cellules diploïdes XX et 16 % de cellules triploïdes XXY.

la gonade droite avait deux portions distinctes :

- . une portion testiculaire avec tubes séminifères, cellules de Sertoli, sans cellule germinale et des cellules de Leydig. Il y

avait 50 % de cellules diploïdes XX et 50 % de cellules triploïdes XXY.

- . une portion ovarienne avec de nombreux follicules ovariens plus ou moins atrésiques. Il y avait 75 % de cellules diploïdes XX et 25 % de cellules triploïdes XXY.

Il y a donc une différence très significative entre les pourcentages de cellules triploïdes XXY ; 25 % de cellules triploïdes XXY en plus ont permis une différenciation testiculaire, ceci grâce à l'apport du chromosome Y dans les cellules triploïdes.

- Cela concorde avec les constatations de C.E. FORD (53) étudiant les pourcentages de cellules XY dans les testicules d'enfants XO/XY.
 - Ainsi on peut penser (C. LAURENT) que la présence de cellules triploïdes XXY (apportant une dose supplémentaire de chromosome Y) dans le sang du cas de LEJEUNE : 46,XX/69,XXY a permis une différenciation gonadique d'une qualité supérieure à celle de notre observation 46,XX/69,XXY où il n'y a pas de cellule triploïde dans le sang.
- A Cette différenciation gonadique de meilleure qualité correspondrait une meilleure sécrétion hormonale. Ceci ne préjuge pas non plus d'une possible différence de proportions de cellules triploïdes XXY dans les gonades entre les deux cas.
- Ainsi dans les triploïdies en mosaïque 46,XX/69,XXY il y a insuffisance de chromosomes Y, de gènes masculinisants ; mais cela n'influence pas la nature testiculaire de la gonade, ce qui prouve bien la puissance du chromosome Y.
 - U. MITTWOCH (80) doute fortement de la relation entre le non respect de la Lyonisation du chromosome X dans les cellules triploïdes XXY et l'ambiguïté sexuelle.

Dans le cas du caryotype 46,XX/69,XXY, elle estime que le chromosome Y a provoqué la différenciation gonadique ; mais face aux cellules diploïdes XX et aux trois lots d'autosomes des cellules triploïdes, il n'y a pas assez de chromosome sexuel Y pour assurer une masculinisation complète (déficit de la sécrétion de testostérone par le testicule).

Enfin U. MITTWOCH (80) pense que les cellules triploïdes se divisent plus lentement que les cellules diploïdes et que ceci peut être rattaché au fait qu'un seul chromosome Y dans une cellule triploïde semble incapable d'achever une masculinisation complète.

En effet, comme vu précédemment, cet auteur établit une relation entre le chromosome Y et la division cellulaire dans la gonade indifférenciée normale. Une fréquence de division cellulaire plus basse, entraînant la formation d'un testicule défectueux.

Cependant, cette opinion concernant les divisions des cellules triploïdes est assez surprenante. En effet, le Dr C. LAURENT, BOOK (51), SCHMID (101) ont noté au contraire une croissance normale, voire même vigoureuse des cellules triploïdes en culture.

III. CONSEQUENCES GONADIQUES ET HORMONALES DE LA TRIPLOÏDIE

1) DEFICITS SECRETOIRES GONADIQUES

- Le profond déséquilibre de la balance génique entre autosomes et gonosomes X et Y a entraîné de profondes répercussions sur les synthèses hormonales du testicule.

Dans notre observation, il faut admettre une absence de sécrétion inhibitrice des canaux de Müller, d'où la présence de l'utérus et une déficience de sécrétion de testostérone d'où le mauvais développement du sinus uro-génital.

Ceci est mis en évidence par l'élévation insuffisante de la testostérone plasmatique au cours de l'épreuve aux gonadotrophines chorioniques.

- La théorie de OHNO (85) trouve ici une confirmation. Il y a eu insuffisance de testostérone pour mettre complètement en oeuvre le système de récepteur cytoplasmique.

Chez le sujet normal, ce système engendre une hypertrophie des tissus cibles et ainsi une différenciation masculine normale.

Dans notre observation, il y a déficit de ce système et par conséquent une insuffisance de masculinisation.

- Par contre, les tissus sont très réceptifs à la testostérone comme le prouve la positivation importante du bilan azoté au cours de l'épreuve à la testostérone.
- Un équilibre génique peu perturbé -comme dans le cas de SCHMICKEL- entraînera une cryptorchidie ou une hypoplasie des cellules germinales -comme dans le cas de BÖÖK-. Les cryptorchidies s'expliquent par un déficit sécrétoire androgénique (voir rappel).

2) EXPLICATION DE L'HYPERPLASIE DES CELLULES DE LEYDIG OBSERVEE DANS LA TRIPLOÏDIE COMPLETE

- L'hyperplasie majeure des cellules de Leydig, dans la triploïdie 69,XXY, extrêmement fréquente a frappé tous les auteurs (6 fois sur 7 ; le 7ème cas, celui de KEUTEL, en 1970, n'a pas eu d'examen histologique de ses gonades). Elle n'a pas été notée dans les cas de mosaïque (étude généralement tardive de la gonade).

- BOOK (24) donne une explication ; il pense que c'est le caractère actif des deux chromosomes X dans les cellules triploïdes XXY qui est responsable de l'hyperplasie du tissu interstitiel des testicules de l'enfant 69,XXY décrit par EDWARDS.

- En fait, le cas de SCHMICKEL présente bien une hyperplasie des cellules de Leydig tout en ayant une chromatine sexuelle très positive.
- En réalité, l'explication pourrait bien être tout autre, On a vu précédemment que les gonadotrophines chorioniques maternelles jouent un rôle stimulant prépondérant dans l'activité des cellules de Leydig.
- Sur les six placentas de ces enfants, un n'a été ni pesé ni examiné (accouchement à domicile) : cas de BERNARD.
cas de SCHMICKEL : grande taille et deux sont très suspects : spongieux, et cas de LEISTI : non étudié histologiquement mais pesant 1.350 g.
trois cas présentent une dégénérescence molaire très nette signalée par les auteurs (EDWARDS, SCHINDLER, PRATS).
- Par ailleurs, BEISCHER (8) et PATERSON (87) décrivent trois cas de triploïdies XXX associées à une forte élévation des gonadotrophines chorioniques maternelles.
- Aussi on peut suggérer l'idée selon laquelle ce sont les gonadotrophines chorioniques maternelles sécrétées à un taux élevé par ces placentas molaires ou sub-molaires qui viennent stimuler les cellules de Leydig et provoquer leur hyperplasie.
- Cependant, malgré cette intense stimulation, les cellules de Leydig sécrètent insuffisamment d'androgènes d'où le pseudo-hermaphrodisme mâle en raison des profondes perturbations chromosomiques se répercutant au niveau des gènes de synthèse hormonale.

Résumé

Pour expliquer le pseudo-hermaphrodisme mâle de la triploïdie, il faut retenir avant tout la théorie de la non Lyonisation des chromosomes X sous l'action des trois lots d'autosomes, qui activent les chromosomes X.

On peut envisager un rôle féminisant des autosomes et une insuffisance de chromosome Y dans le caryotype.

Face à ce potentiel féminisant, il y a insuffisance de potentiel masculinissant, insuffisance de chromosome Y.

Il y a un profond déséquilibre génique entre autosomes et gonosomes et entre gonosomes eux-mêmes. Ce déséquilibre peut être plus ou moins accentué, réalisant des phénotypes sexuels très variés pour un même caryotype.

Il est rigoureusement impossible de faire correspondre à un caryotype très précis une forme anatomo-clinique précise.

Enfin, chez les enfants à caryotype 69,XXY, l'hyperplasie des cellules de Leydig est probablement la conséquence de l'état molaire des placentas sécrétant de grandes quantités de gonadotrophines chorioniques.

TABLEAU RECAPITULATIF

AUTEURS	CARYOTYPE	ORGANES GENITAUX (O.G.)	Nbre de CORPS DE BARR	AUTORADIO- GRAPHIE
BOOK	46,XY/69,XXY	Testicules petits mous, hypoplasie germinale	0	négative
FERRIER	46,XY/69,XXY	Cryptorchidie bilaté- rale, verge très petite	0	non faite
SACREZ	46,XY/69,XXY	O.G. typiquement fémi- nins, utérus	1	non faite
SCHMID	48,XXYY/71,XXXYY	O.G. normaux, masculins	1, chromati- ne sexuelle positive	1 X tardif
VAN DEN BERGHE	46,XY/69,XXY	O.G. normaux, masculins	?	non faite
LEJEUNE	46,XX/69,XXY	O.G. ambigu, pseudo- hermaphrodisme mâle	1, frottis de muqueuse jugale	non faite
OBSERVATION PERSONNELLE	46,XX/69,XXY	O.G. ambigu, pseudo- hermaphrodisme mâle, type III de Prader, utérus	1, frottis de muqueuse jugale	en cours de réalisa- tion
BERNARD	69,XXY	O.G. ambigu, PHM	?	non faite
SCHINDLER	69,XXY	O.G. ambigu, PHM	0	négative
EDWARDS	69,XXY	O.G. ambigu, PHM	0	non faite
SCHMICHEL	69,XXY	cryptorchidie, testi- cules	1 in 45%	non faite
PRATS	69,XXY	O.G. ambigu, PHM	1 in 10%	non faite
LEISTI	69,XXY	O.G. ambigu, PHM	0	négative
KEUTEL	69,XXY	cryptorchidie	1 in 45%	non faite
BUTLER	69,XXX	O.G. normaux fé- m.	1 in 32,5% 2 in 2,5%	non faite
NIEBUHR	69,XXX	O.G. normaux fé- m.	2 in 59%	2 X tardifs
PATERSON	69,XXX	O.G. normaux fé- m.	?	non faite
BEISCHER	69,XXX	O.G. normaux fé- m.	1 in 25% 2 in 4 %	non faite
JENKINS	46,XX/69,XXX	O.G. normaux fé- m.	1	non faite
ELLIS	46,XX/69,XXX	O.G. normaux fé- m.	1	non faite

Chapitre VI

LE PLACENTA DE LA TRIPLÔÏDE

Les étapes de la découverte des relations entre l'aspect molaire du placenta peuvent se résumer ainsi :

- A la suite de la constatation de deux corps de Barr dans les cellules d'une môle hydatiforme par MARQUEZ-MONTER (75), ATKIN et KLINGER (4), puis MAKINO (74) publièrent les premiers cas de môles hydatiformes génétiquement triploïdes.
- Parallèlement, différents travaux révélaient l'existence de foetus associés à des placentas molaires (MAGNIN, 73) ; ces foetus étaient mal formés.

Cette constatation doit être opposée à une autre situation : un foetus normal peut coexister avec deux placentas, l'un normal rattaché au foetus, l'autre molaire.

- Puis BOUÉ (25) et CARR (35) étudient les placentas triploïdes recueillis au cours d'avortements spontanés : ces placentas sont sub-molaires.
- BEISCHER (8) et EDWARDS (49) enfin rapportent les premiers cas d'enfants triploïdes dont le placenta présente une dégénérescence molaire. L'un de ces enfants (EDWARDS) est né vivant.

Dès lors, les publications de môle hydatiforme et d'enfant triploïde se succèdent.

- Restait enfin à préciser les différences entre ces placentas molaires et la véritable môle hydatiforme : ce fut le travail de CARR (37) en 1969.

En raison de leur importance historique fondamentale, nous préciserons d'abord les constatations de ATKIN et de MAKINO.

- . ATKIN et KLINGER (4) ont décrit une môle hydatiforme associée à un foetus mal formé. Une forte proportion de cellules du stroma et du cytotrophoblaste de la môle avaient deux corps de Barr ; ces cellules étaient triploïdes.
- . En 1964, MAKINO (74) décrit trois placentas sans foetus recueillis dans le premier trimestre de gestation, après curetage, dont les villosités sont oedématisées, tendues, visibles macroscopiquement, et formant des vésicules semblables à celles de la môle hydatiforme. Cependant çà et là les villosités sont normales.

L'état histologique des villosités se situe entre celui des villosités normales et celui des vésicules des véritables môles hydatiformes : les villosités sont caractérisées par la prolifération du trophoblaste, un oedème du stroma et une raréfaction majeure des vaisseaux des villosités. Le caryotype de ces trois môles est 69/XXY.

O-O

1) Distinction môle embryonnée-grossesse gémellaire associant un oeuf sain et un placenta molaire. Sexe chromatinien des môles.

- MAGNIN (73) établit nettement la différence entre d'une part la môle embryonnée (le placenta est unique, présente une dégénérescence molaire plus ou moins complète ; il est rattaché à un foetus parfois vivant et très souvent malformé) et d'autre part la grossesse gémellaire avec un placenta normal rattaché à un foetus normal et coexistant avec un placenta molaire.
- BEISCHER (8) citant ses propres travaux de 1966, rassemble 82 cas de môle hydatiforme associée à un foetus ; 30 cas sont des jumeaux dizygotes où la môle hydatiforme est plus ou moins séparée du placenta normal ; ce dernier étant associé à un foetus. 52 cas ont un placenta unique et molaire associé à un foetus. Dans ce dernier groupe, 8 foetus ont pu être examinés ; ils présentaient des malformations diverses.
- En 1968, BEISCHER (9) estimait que dans la région de Melbourne, il y avait une môle embryonnée pour 12.000 grossesses. L'incidence de la môle étant de 1 pour 695 grossesses. (En Europe, l'incidence est de 1 pour 2.000-3.000 grossesses, AMIEL - 2).

Etudiant le sexe chromatinien d'une part des môles associées à un placenta normal et à un foetus, et d'autre part des môles embryonnées, il établissait nettement la distinction entre ces deux types de lésions :

- . Dans le premier cas, il n'y avait jamais deux corps de Barr dans le noyau des cellules de la môle, ou du fœtus, ou du placenta normal, mais un seul corps de Barr. Le caryotype, s'il était pratiqué sur la môle, le fœtus ou le placenta était normal.
- . Dans le deuxième cas (môle embryonnée), il y avait parfois deux corps de Barr et le fœtus était mal formé (2 cas de myélo-méningocèle ; 2 cas d'ambiguïté sexuelle). Dans un cas, le caryotype pratiqué sur le fœtus et le placenta montra une triploïdie 69,XXX.

Génétiquement, il admettait que dans le premier cas il s'agissait de jumeaux dizygotes et dans le deuxième cas qu'il s'agissait d'un œuf unique.

- Nous ne discuterons pas ici le sexe des mûles : 80 % des mûles hydatiformes véritables ont une constitution génétique XX (AMIEL,2).

Cependant, ces placentas associés à la triploïdie ne sont pas de véritables mûles hydatiformes ; et dans la mesure où l'on considère que ces mûles embryonnées sont des triploïdies, l'étude du sexe chromatinien de ces mûles n'apporte guère de renseignements ; en effet, on a vu (Chapitre de l'explication du Pseudo-hermaphrodisme mâle) que la "Lyonisation" du chromosome 'X' n'était pas constante.

En fait, l'essentiel serait de faire sur toutes les mûles embryonnées un caryotype.

2) Malformations constatées sur le fœtus des quelques mûles embryonnées tirées de la Littérature.

- MAGNIN (73) rapporte une observation (n° 4) où se trouvent décrits un très gros placenta de 1.100 grammes présentant une dégénérescence molaire diffuse avec de très nombreuses vésicules, un hydramnios chez la mère, et une enfant de sexe féminin de 1.200 grammes décédée au bout de quelques minutes, ayant deux malformations importantes : un omphalocèle du volume d'une grosse orange et une fissure palatine.

Cette observation présente une ressemblance frappante avec la première des deux observations de triploïdies décrites par PATERSON (87).

- VAGO (106) rapporte un cas de môle embryonnée typique, de 4 mois avec éclampsie chez la mère, fœtus malformé de sexe mâle et macéré : absence de voies biliaires extra-hépatiques, malformations des surrénales, reins polykystiques.
- CHAPMAN (41) décrit un cas de môle embryonnée de 7 mois, avec éclampsie chez la mère, fœtus malformé décédé au début du travail,

de sexe mâle et présentant une malformation des organes génitaux externes, des reins polykystiques, des pied-bots varus équin et une luxation congénitale de la hanche.

- HENDERSON (59) rapporte l'observation d'une môle hydatiforme avec pré-éclampsie, coagulation intra-vasculaire disséminée chez la mère. Cette môle est associée à un fœtus de 20 semaines de gestation, présentant une syndactylie unilatérale des doigts III-IV (signe véritablement fondamental de la triploïdie).
- CLARK (43) observe un cas de môle embryonnée avec état de pré-éclampsie chez la mère, et un fœtus apparemment normal.

3) Etude du placenta des cas de triploïdie

a) Dans les avortements spontanés :

- . Les travaux de CARR (35-39) et de BOUÉ (25-29) mettaient en évidence la grande fréquence des embryons triploïdes dans les avortements spontanés (19,1 %) et l'aspect tout à fait spécial du placenta de ces avortements triploïdes.
- . PHILIPPE et J. BOUÉ (93-94) précisent que le placenta génétiquement triploïde montre macroscopiquement dans la majorité des cas un aspect vésiculaire sub-molaire, intéressant une partie ou la totalité des villosités. La constatation d'une môle de Breus (hématome sous-chorial) renforce le diagnostic.

L'aspect macroscopique est déjà tellement évocateur que l'on est tenté de considérer comme une triploïdie la môle embryonnée décrite par CRUVEILHIER dans son traité de 1839 (transformation du placenta en vésicules hydatiformes - femme enceinte de 7 mois - fœtus de 5 à 6 semaines).

Histologiquement, aux villosités hydropiques et volumineuses s'ajoutent de nombreuses invaginations du revêtement trophoblastique dans le chorion villositaire réalisant des microkystes à double assise cellulaire cyto et syncytio-trophoblastique. A ce stade du développement, l'ensemble du trophoblaste est hypotrophique.

Il en est autrement dans les placentas de triploïdie saisis plus précocement ; les villosités ne sont pas encore sub-molaires, leur revêtement trophoblastique est très échancré, riche en bourgeons de croissance, paraissant témoigner d'une grande activité.

Cependant d'une manière générale (PHILIPPE - J. BOUÉ, 94), il faut bien préciser qu'après le décès de l'embryon et pendant la rétention in utero, les villosités augmentent en nombre et en

taille, deviennent oedémateuses, avec une prolifération du trophoblaste.

b) Dans les cas d'enfants porteurs de Triploïdie :

- Lors de l'étude de la triploïdie complète, nous avons vu la grande fréquence de la dégénérescence molaire : 7 cas sur 8 qui ont été étudiés histologiquement.

Par ailleurs, dans aucun cas de notre série, il n'y a présence d'un deuxième placenta ; ceci range bien la triploïdie dans le cadre de la môle embryonnée. Le rapport de la triploïdie avec la môle embryonnée paraît donc certain.

- Dans les deux cas de triploïdie en mosaïque (SACREZ, 98 - observation personnelle) où le placenta a été étudié, il est bien précisé que les villosités paraissent plus jeunes que ne le voudrait l'âge présumé de la grossesse.

Dans la mesure où à l'état normal, les cellules de Langhans se raréfient à partir du 4ème mois, cet aspect des deux placentas pourrait bien correspondre à une persistance du cytotrophoblaste ; cette persistance associée à une nécrose d'origine vasculaire et à une hyalinisation pourrait bien évoquer un état sub-molaire du placenta de notre observation (placenta malgré tout très anormal par son poids 1.100 g alors que l'enfant pèse 2.300 g).

Ceci correspond très bien à la description du placenta du cas de SCHINDLER (99).

- Les môles embryonnées sont associées à des foetus qui présentent les malformations retrouvées dans la triploïdie et les placentas des enfants triploïdes présentent très fréquemment une dégénérescence molaire.

DE TOURRIS (46) estime que la môle embryonnée semble correspondre à la triploïdie -sans donner plus de précision-.

- Ainsi, les môles embryonnées sont très probablement des triploïdies et les rares, très rares enfants qui survient, sont très probablement des mosaïques diploïdes-triploïdes.

4) Bénignité des môles associées à une triploïdie

- MAGNIN (73), lors de l'étude du pronostic maternel, précisait que sur 22 observations de môles embryonnées bien suivies, il y avait eu 3 chorio-carcinomes d'apparition très précoce. Cette proportion semblait importante ; elle montrait que la surveillance des suites d'une môle embryonnée devait être la même que celle d'une môle non embryonnée.

- MAKINO (74) dans son étude de trois môles triploïdes insistait sur l'aspect transitionnel des villosités.
- BEISCHER (8), dans la description du placenta de son cas de triploïdie, précisait que la prolifération du trophoblaste n'était pas majeure.
- CARR (37) insistait sur la difficulté de ranger les placentas triploïdes provenant des avortements spontanés dans la catégorie des véritables môles hydatiformes, malgré parfois l'hyperplasie du trophoblaste ; il précisait bien qu'il était délicat de tracer une frontière entre ces états sub-molaires et la véritables môle hydatiforme.
- HENDERSON (59), décrivant le placenta d'un foetus mal formé (syndactylie unilatérale III-IV, très certainement une triploïdie) précisait bien d'une part l'existence de très nombreuses vésicules macroscopiques et d'autre part une prolifération trophoblastique modérée : il s'agissait d'une môle bénigne ou d'une môle transitionnelle.
- Dans les observations de triploïdie que nous avons pu consulter, il n'y a pas eu de chorio-carcinome après l'accouchement.
- Enfin, les concentrations en gonadotrophines chorioniques des placentas (môles hydatiformes macroscopiques) précisées par PATERSON (87) sont entre celles des placentas normaux et des véritables môles hydatiformes.
- Il y a des cas à part comme celui de KEUTEL (66) où se trouve associé à un placenta d'un poids considérable (1.710 g) présentant des villosités d'aspect sub-molaire, un hématome sous-chorial macroscopique pesant 340 g (môle de Breus), un foetus triploïde ayant eu une souffrance foetale in utero.

BRET (33) a décrit un cas d'avortement au terme de trois mois et demi avec un placenta caractérisé par l'association de nombreux hématomes sous-choriaux macroscopiques (môle de Breus) ; c'est seulement à la coupe du placenta que l'on a constaté à l'intérieur de deux cotylédons quelques vésicules de type molaire qui, histologiquement, étaient très suspectes de malignité.

Le caryotype pratiqué sur un fragment de cotylédon qui semblait contenir quelques vésicules, un fragment de cordon, un fragment d'amnios, montra une triploïdie 69,XXX. Il n'avait pas été retrouvé de foetus.

- Sur un autre plan, ALVAREZ (1), BENEDETTI (10) précisent que l'hypoxie stimule le développement du cytotrophoblaste et la distension des capillaires des villosités. Cependant ces lésions ne ressemblent pas à celles décrites dans le placenta de la triploïdie.

Résumé

On peut dire que le placenta des triploïdies présente très probablement et dans la très grande majorité des cas une dégénérescence molaire.

Ces placentas ont des lésions macroscopiques et parfois seulement histologiques très proches de celles de véritables môles hydatiformes.

En raison de la prolifération modérée du trophoblaste, utilisée comme critère de pronostic histologique (TESCHER, 104), il semble bien qu'il faille ranger ces placentas molaires dans le groupe des môles hydatiformes "bénignes" ou "transitionnelles".

C O N C L U S I O N S

Les premiers cas de triploïdie humaine furent reconnus en 1960 par BOOK^{***} chez un enfant vivant et, en 1961, par PENROSE chez un fœtus recueilli après avortement spontané.

Dès lors commencèrent les recherches de la triploïdie humaine chez des enfants nés vivants ; mais fut aussi envisagée l'étude chromosomique des avortements spontanés, où la triploïdie représente près de 20 % des cas ; elle représente 1 % du nombre total des conceptions.

Nous avons colligé dans la Littérature 13 cas de triploïdie complète et 10 cas de triploïdie en mosaïque chez l'enfant.

Nous rapportons l'observation d'un cas de triploïdie en mosaïque dépisté dans le Service du Professeur JEUNE, à Lyon (69).

Il s'agit d'une fillette, âgée de cinq ans, suivie depuis la naissance pour un pseudo-hermaphrodisme mâle avec ambiguïté sexuelle ; il existe deux gonades de nature testiculaire, un utérus et deux trompes.

De plus, un contexte malformatif comporte des anomalies faciales, une asymétrie corporelle, un reflux vésico-urétéral majeur traité chirurgicalement avec succès.

Elle présente un retard staturo-pondéral et psycho-moteur important, une comitialité et une hypoglycémie avec cétose traité par hydrocortisone per os.

La chromatine sexuelle est positive par frottis de muqueuse buccale.

Le caryotype par culture de sang périphérique est 46,XX. Le caryotype sur fibroblastes établi après culture de biopsie de peau est 46,XX/69,XXY.

Puis les 23 observations colligées dans la Littérature sont détaillées ; elles comportent quelques précisions supplémentaires (communications personnelles de certains Auteurs).

Triploïdie complète et triploïdie en mosaïque ont des tableaux différents, et sont dépistées la première à la naissance, et la seconde

généralement plus tard dans la vie.

La triploïdie complète

L'accouchement est généralement prématuré. Le placenta est de grande taille et de poids supérieur à la normale. Il présente une dégénérescence molaire totale ou partielle, macroscopiquement ou parfois microscopiquement visible.

Ces enfants ont un faible poids de naissance qui ne correspond pas à la durée de la gestation. Le décès survient en quelques heures ou en quelques jours, dans un tableau de détresse respiratoire.

Fontanelle postérieure de grande taille, colobome irien uni ou bilatéral, microphthalmie bilatérale, oreilles implantées bas et mal ourlées, palais ogival, syndactylie III-IV au niveau des mains, myéloméningocèle et ambiguïté sexuelle (si le caryotype est 69,XXY) composent ce syndrome clinique.

Anatomiquement, une hypoplasie des surrénales, des malformations rénales avec reins dysplasiques, et une hyperplasie des cellules de Leydig dans les testicules sont généralement observés.

La triploïdie en mosaïque

Le placenta est parfois sub-molaire.

Ces enfants naissent à terme, mais ont un poids très inférieur à la normale.

Cliniquement, il est impossible d'individualiser un syndrome de triploïdie en mosaïque. Tous les symptômes constatés se retrouvent dans le tableau de la triploïdie complète. Mais chaque enfant porteur d'une mosaïque n'a que quelques signes de la triploïdie complète, et qui diffèrent d'un cas à l'autre.

On peut toutefois proposer des critères de reconnaissance : asymétrie corporelle, syndactylie III-IV des doigts et/ou des orteils, ambiguïté sexuelle, aspect histologique des gonades discordant avec le caryotype sanguin, hétérochromie irienne.

Ils doivent conduire à pratiquer outre le caryotype sur sang, une biopsie de peau pour un caryotype sur fibroblastes.

Les études cytogénétiques

Dans les triploïdies en mosaïque, le sang périphérique ne contient que des cellules diploïdes. Exceptionnellement, il peut contenir une faible proportion de cellules triploïdes.

D'une manière générale, la taille des noyaux triploïdes est de 50 % supérieure à la normale.

Des mécanismes de compétition et de sélection des cellules triploïdes "in vivo" dans la moelle osseuse, expliqueraient l'absence de cellules triploïdes dans le sang périphérique.

L'étude des groupes sanguins de l'enfant et de ses parents peut permettre de découvrir l'origine de la triploïdie, dans certains cas.

L'origine de la triploïdie complète s'explique par la digynie ou la diandrie.

La triploïdie en mosaïque, d'explication très complexe nécessite un défaut d'expulsion du deuxième globule polaire et double fécondation, ou bien des aberrations post-zygotiques.

Les mécanismes pouvant expliquer la triploïdie ont été précisés par de nombreuses études sur les aberrations chromosomiques au cours des avortements spontanés. Ces études ont permis également de détecter une particularité du placenta des triploïdies : l'état sub-molaire.

L'augmentation de la sécrétion des gonadotrophines chorioniques par ces placentas, est probablement responsable de l'hyperplasie des cellules de Leydig dans les testicules des enfants porteurs d'une triploïdie complète.

Dans la triploïdie (complète ou en mosaïque), la présence d'un chromosome Y dans les cellules triploïdes induit fréquemment un pseudo-hermaphrodisme mâle.

Il peut être expliqué par l'absence de "Lyonisation" des chromosomes 'X'.

Les trois lots d'autosomes activent le chromosome 'X' qui aurait dû normalement, selon la "Lyonisation", former un corps de Barr.

D'autres hypothèses peuvent intervenir : rôle féminisant des autosomes, insuffisance de chromosome 'Y' dans le caryotype.

Le Président de la Thèse

P. JEUNE

Vu, le Directeur de l'U.E.R.R
Lyon SUD-OUEST,

F. TOLOT

Vu et permis d'imprimer
Lyon, le 7 juin 1972

Le Président de l'Université
Claude Bernard
Pour le Président,
le Premier Vice Président
Président du Comité de
Coordination des Etudes Médicales

R. TOURAINE

A D D E N D U M

" TRIPLÔIDIE COMPLETE 69,XXY

Observation décrite par Irène A. UCHIDA et C.C. LIN :

Identification of triploid genome by fluorescence Microscopy

Cette observation n'est pas insérée dans la série de triploïdies complètes, en raison de sa parution très récente, le 21 Avril 1972, In : " Science ", vol. 176, n° 4032, pp 304-305.

I. ANAMNESE

- père âgé de 27 ans
- mère âgée de 24 ans.

Sa mère a utilisé des contraceptifs oraux pendant un an ; elle est devenue enceinte 13 mois après l'arrêt des contraceptifs.

Il n'y a pas de précision concernant le déroulement de la grossesse et l'état du placenta.

La grossesse a duré 6 mois et demi.

II. DESCRIPTION CLINIQUE

L'enfant est décédé quatre heures après la naissance.

Il présente un bec de lièvre et une fissure palatine, une hydrocéphalie et des organes génitaux externes masculins très peu développés.

L'examen anatomique montre une dilatation du coeur droit, avec une communication inter-auriculaire et une persistance du canal artériel. Le corps calleux est absent.

III. ETUDES CYTOGENETIQUES

a) La culture de biopsie de peau montra un caryotype 69,XXY.
Le caryotype sanguin n'a pas été réalisé.

b) Recherche de l'origine de la triploïdie.

- . Le caryotype des parents de l'enfant fut analysé. Il n'a pas été possible de repérer des chromosomes "marqueurs", en utilisant une coloration à l'orcéine.
- . Aussi les préparations chromosomiques de l'enfant et de ses parents furent elles examinées après fixation de substances fluorescentes, afin de préciser l'existence de bandes structurales et des satellites.
- . L'intensité de fluorescence des bandes structurales et des satellites peut être différente d'une part à l'intérieur d'une paire de chromosomes, et d'autre part entre deux paires homologues, l'une d'origine maternelle, l'autre d'origine paternelle.
- . Aussi l'origine de chaque chromosome d'un lot triploïde n°3, 13, 14 peut être précisée.
- . Deux chromosomes de chaque lot triploïde sont d'origine paternelle ; l'autre chromosome est d'origine maternelle. Il y a ainsi diandrie :
 - la diandrie aurait pu se réaliser lors de la fécondation par deux spermatozoïdes.
 - cependant il a été possible de prouver chez l'enfant la présence des deux chromosomes homologues paternels (lots n° 3, 13, 14). Donc il est vraisemblable que la diandrie se réalisa lors de la fécondation de l'ovule haploïde par un spermatozoïde diploïde.

Résumé

Enfant de sexe masculin, ayant eu une gestation de six mois et demi ; décès quatre heures après la naissance. Il présente différentes malformations.

Le caryotype sur biopsie de peau est 69,XXY. Après examen des préparations chromosomiques des parents et de l'enfant, traitées par substances fluorescentes, on pense qu'il y a eu diandrie : fécondation par un spermatozoïde diploïde.

B I B L I O G R A P H I E

- 1.- ALVAREZ H., BENEDETTI W., MOREL R., SCAVARELLI M.
Trophoblast development gradient and its relationship to placental hemodynamics.
Amer. J. Obst. & Gynec. 1970, 106, n° 3, pp. 416-420.
- 2.- AMIEL J.L.
Traitement et guérison du chorio-carcinome placentaire dans :
Progrès en Obstétrique par Jacques Varangot.
1 volume. Editions Médicales Flammarion, Paris 1970, pp. 487-508.
- 3.- ASPILLAGA M., SCHLEGEL R.S., NEU R., GARDNER L.
Triploid-diploid mosaicism in tissue from an early human foetus.
J. Pediat. 1964, 65, n° 6, pp. 1098-1099.
- 4.- ATKIN N.B., KLINGER H.P.
The superfemale mole.
Lancet, 1962, 2, pp. 727-728.
- 5.- ATKINS L., BOOK J.A. and SANTESSON B.
Chromosome DNA Synthesis in the cells of a human triploid-diploid mosaic.
Hereditas 1966, 55, pp. 55-67.
- 6.- BEATTY R.A., FISCHBERG M.
Heteroploidy in mammals, I. Spontaneous heteroploidy in pre-implantation mouse eggs.
J. Genet. 1951, 50, pp. 345-359.
- 7.- BEATTY R.A.
Parthenogenesis and polyploidy in mammalian development.
Cambridge University Press, Cambridge 1957.
- 8.- BEISCHER N.A., FORTUNE D.W., FITZGERALD M.G.
Hydatidiform Mole and coexistent foetus, both with triploid chromosome constitution.
Brit. Med. J. 1967, 3, pp. 476-478.
- 9.- BEISCHER N.A., FORTUNE D.W.
Significance of chromatin patterns in cases of hydatidiform mole with an associated foetus.
Amer. J. Obst. & Gynec. 1968, 100, n° 2, pp. 276-282.

- 10.- BENEDETTI W., SALA M., ALVAREZ H.
Zone parabasale et parachoriale du placenta humain.
Gyn. Obst. 1971, 70, n° 5, pp. 499-506 et pp. 507-511.
- 11.- BERNARD R., STAHL A., COIGNET J., GIRAUD F., HARTUNG M., BRUSQUET Y.
PASSERON P.
Triploïdie chromosomique chez un nouveau-né polymalformé.
Ann. Genet. 1967, 10, n° 2, pp. 70-74.
- 12.- BERTRAND J., SAEZ J., LORAS B., DE PERETTI E.
Explorations biochimiques et fonctionnelles de la sécrétion et du
métabolisme du cortisol.
Cahiers Med. Lyonnais 1967, 43, n° 16, pp. 1447-1474.
- 13.- BOCZKOWSKI K.
Sex determination and gonadal differentiation in man.
Clinical Genetisc 1971, 2, pp. 379-386.
- 14.- BOMSEL-HELMREICH O.
Triploïdie expérimentale chez quelques mammifères.
Thèse Sciences, Paris 1967.
- 15.- BOOK J.A.
Triploidy in Triton taeniatus laur.
Hereditas 1940, 26, pp. 107-114.
- 16.- BOOK J.A., SANTESSON B.
Malformation syndrome in Man associated with triploidy (69 chromo-
somes).
Lancet 1960, 1, pp. 858-859.
- 17.- BOOK J.A., SANTESSON B.
Further studies in clinical cytogenetics.
Acta Univ. Lund 1960, série 2, 56, pp. 19-20.
- 18.- BOOK J.A., SANTESSON B.
Nuclear Sex in triploid XXY human cells.
Lancet 1961, 2, p. 318.
- 19.- BOOK J.A.
Clinical cytogenetics.
in : De Genetica Medica, Pars. III ; L. Gedda (édit).
Institut Grégoire Mendel, Rome, 1961, pp. 33-34.
- 20.- BOOK J.A., MASTERSON J.G., SANTESSON B.
Malformation Syndrome Associated with Triploidy.
Further chromosome Studies of the Patient and his Family.
Acta Genet., Basel, 1962, 12, n° 3/4, pp. 193-201.

- ...
21.- BOOK J.A., ATKINS L., SANTESSON B.
Some new on autosomal aberrations in man.
Pathologie Biologie, 1963, 11, n° 21/22, pp. 1159-1162.
- ...
22.- BOOK J.A.
Some mechanisms of chromosome variations and their relation to human malformations.
Eugenics Review 1964, 56, pp. 151-157.
- ...
23.- BOOK J.A.
Epidermal ridge configurations in a boy with triploid/diploid mosaicism.
Acta Genet. Med. Gemellol. 1970, 19, pp. 417-420.
- ...
24.- BOOK J.A.
XXY Triploidy and sexual development.
Acta Medica Auxologica. Milan, 1970. 11, n° 1, pp. 45-53.
(communiqué par l'Auteur).
- 25.- BOUÉ J.G., BOUÉ A., LAZAR P.
Les aberrations chromosomiques dans les avortements.
Ann. Genet. 1967, 10, n° 4, pp. 179-187.
- 26.- BOUÉ A., BOUÉ J.G., DESHAYES E.
Lignées cellulaires humaines avec aberrations chromosomiques (trisomiques, monosomiques et triploïdes). Stabilité caryotypique, longévité.
Path. Biol., 1968, 16, pp. 1047-1051.
- 27.- BOUÉ J.G., COHEN J., HENRY-SUCHET J., MERGER R., VINCENT C.
Etude clinique et biologique de 16 cas d'avortements spontanés par aberrations chromosomiques.
La Presse Médicale 1968, 76, n° 36, pp. 1717-1720.
- 28.- BOUÉ J.
Les aberrations chromosomiques dans les avortements.
dans : Progrès en obstétrique par Jacques Varangot.
Editions Médicales Flammarion, 1 volume, 1970, pp. 337-353.
- 29.- BOUÉ A.
Les aberrations chromosomiques dans les avortements spontanés humains.
La Presse Médicale 1970, 78, n° 14, pp. 635-641.
- 30.- BOUÉ J.G.
Etude chromosomique des avortements spontanés après inhibition physiologique ou thérapeutique de l'ovulation.
dans : Inhibition de l'ovulation. 1 volume publié sous la direction de A. Netter
Masson & Cie, Paris, 1970, pp. 349-356.

- 31.- BOUÉ J.G., BOUÉ A., LAZAR P., GUEGUEN S.
Sur les durées de développement et de rétention de 716 zygotes,
produits d'avortements spontanés précoces.
C.R. Acad. Sc. Paris, série D., 1971, 272, pp. 2992-2995.
- 32.- BOUÉ A.
Conférence faite le 26.1.1972 à l'Hôtel-Dieu (Lyon), dans le
cadre du Diplôme d'Etudes Supérieures de génétique humaine
(Professeur J.M. ROBERT).
- 33.- BRET A.J., FRANSIOLI G., GREPINET J.
Mole de Breus. Mole tubéreuse ou haematoma subchoriale tuberosum.
Ses rapports avec les avortements avec aberrations chromosomiques.
Rev. Franç. Gynaec. 1968, 63, n° 5, pp. 237-254.
- 34.- BUTLER L.J., CHANTLER C., FRANCE N.E., KEITH C.G.
A live born infant with complete triploidy (69, XXX).
J. Med. Genet. 1969, 6, pp. 413-421.
- 35.- CARR D.H.
Chromosome anomalies as a cause of spontaneous abortion.
Amer. J. Obst. & Gynec. 1967, 97, n° 3, pp. 283-293.
- 36.- CARR D.H.
Chromosomes after oral contraceptives.
Lancet, 1967, 2, pp. 830-831.
- 37.- CARR D.H.
Cytogenetics and the Pathology of hydatidiform degeneration.
Obst. Gynec. 1969, 33, n° 3, pp. 333-342.
- 38.- CARR D.H.
Chromosome studies in selected spontaneous abortions :
1. Conception after oral contraceptives.
Cah. Med. Assoc. J. 1970, 103, n° 4, pp. 343-348.
- 39.- CARR D.H.
Chromosome studies in selected spontaneous abortions : polyploidy
in man.
J. Med. Genet., 1971, 8, n° 2, pp. 164-174.
- 40.- CEDARD L.
Stéroïdes au cours de la grossesse. Sources de production. Méta-
bolisme. Elimination.
dans : Progrès en obstétrique par Jacques Varangot.
1 volume. Editions Médicales Flammarion, Paris, 1970, pp. 11-40.

- 41.- CHAPMAN K., AREY D.
Eclampsia complicating a seven-month pregnancy associated with
hydatidiform change in the placenta.
J. Obst. Gynaec. Brit. Cwlth. 1971, 78, pp. 649-651.
- 42.- CHAPPUIS J.P., DAUDET M.
Les cryptorchidies chez l'enfant.
Cahiers Med. Lyonnais, 1970, 46, n° 16, pp. 1383-1408.
- 43.- CLARK P., GUSDON J., BURT R.
Hydatidiform mole with coexistent foetus : Discussion and Review
of diagnostic methods.
Obstet. Gynec. 1970, 35, n° 4, pp. 597-599.
- 44.- COHEN J.
Les avortements génétiques.
Gaz. Med. France, 1970, 77, n° 28, pp. 5985-5992.
- 45.- DAVID L.
Etude du Pseudo-hermaphrodisme mâle chez l'enfant et l'adolescent.
Thèse LYON, 1970, n° 272.
- 46.- DE TOURRIS H., HENRION R.
Abrégé de Gynécologie et d'Obstétrique.
1 volume. Masson & Cie, Paris, 1972.
- 47.- DONOVAN B.T., VAN DER WERFFTENBOSCH J.J.
Physiology of puberty ; 1 volume.
E. Arnold (Pub.), London 1965.
- 48.- DUNN H.O., MAC ENTEE K., HANSEL W.
Diploid-triploid chimerism in a bovine true hermaphrodite.
Cytogenetics, 1970, 9, pp. 245-259.
- 49.- EDWARDS J.H., YUNCKEN C., RUSHTON D.I., RICHARDS S., MITTWOCH U.
Three cases of triploidy in Man.
Cytogenetics, 1967, 6, pp. 81-104.
- 50.- ELLIS J.R., MARSHALL R., NORMAND I.C.S., PENROSE L.S.
A girl with triploid cells.
Nature, 1963, 198, p. 411.
- 51.- FERRIER P., FERRIER S., STALDER G., BÜHLER E., BAMATTER F.,
KLEIN D.
Congenital asymmetry associated with diploid-triploid mosaicism
and large satellites.
Lancet, 1964, 1, pp. 80-82.

- 52.- PERRIER P.
Congenital asymetry associated with diploid-triploid mosaicism
and large satellites.
Year Book of Pediatrics, 1964-1965, pp. 489-491.
- 53.- FORD C.E.
Discussion on Papers by A.K. Tarkowski & U. Mittwoch.
Phil. Trans. Roy. Soc. Lond. B , 1970, 259, pp. 117-118.
- 54.- GIRAUD F.
La triploïdie chez l'homme.
Gaz. Med. France, 1968, 75, n° 5, pp. 979-991.
- 55.- GIROD C., CZYBA J.C.
Cours sur la Biologie de la reproduction ; fascicule 1 : les ap-
pareils génitaux.
SIMEP Editions, 1 volume, Lyon, 1969.
- 56.- GROPP A., JUSSEN A., ODUNJO F.
Near triploid chromosome constitution in epithelial cell cultures
of palatal mucosa from a case of cleft palate.
Lancet, 1964, 1, p. 1167.
- 57.- HAMERTON J.L.
Significance of sex chromosome derived heterochromatin in Mammals.
Nature 1968, 219, pp. 910-914.
- 58.- HARNDEN D.G.
Nuclear sex in triploid XXY human cells.
Lancet 1961, 2, p. 488.
- 59.- HENDERSON S., LUND C.
Sever preeclampsia, disseminated intravascular coagulopathy and
hydatidiform mole complicating a 20-week pregnancy with a foetus.
Obstet. Gynec. 1971, 37, n° 5, pp. 722-728.
- 60.- HERCHLER M.S., FECHNEIMER N.J.
The role of sex chromosome chimerism in altering sexual develop-
ment of Mammals.
Cytogenetics 1967, 6, pp. 204-212.
- 61.- HERTIG A.T.
Human trophoblast : normal and abnormal.
Amer. J. Clin. Path. 1967, 47, n° 3, pp. 249-268.
- 62.- JENKINS M.E., EISEN J., SEQUIN F.
Congenital asymetry and diploid-triploid mosaicism.
Amer. J. Dis. Child., 1971, 122, pp. 80-84.

- 63.- JOHNSTON A.W., PENROSE L.S.
Congenital asymetry.
J. Med. Genet. 1966, 3, pp. 77-85.
- 64.- JOST A.
Hormonal factors in the sex differentiation of the mammalian foetus.
Phil. Trans. Roy. Soc. Lond. B, 1970, 259, pp. 119-130.
- 65.- JOST A.
Physiologie de la différenciation embryonnaire du sexe. dans :
Biologie Générale, fascicule C. 1 volume.
L'Expansion Scientifique Française, Paris 1971.
- 66.- KEUTEL J., DOLLMANN A., MÜNSTER W.
Triploidie (69, XXY) bei einem lebend geborenen Kind.
Z. Kinderheilk. 1970, 104, pp. 104-117.
- 67.- LAURENT C.
Les chromosomes sexuels.
La Revue Lyonnaise de Médecine, 1965, 14, n° 17, pp. 755-764.
- 68.- LAZAR P., GUEGUEN S., BOUÉ J.G., BOUÉ A.
Sur la distribution des âges de 715 mères ayant eu un avortement spontané précoce.
C.R. Acad. Sc. Paris, série D, 1971, 272, pp. 2852-2855.
- 69.- LEISTI J., RAIVIO K.O., RAPOLA J., SAKSELA E., AULA P.
Triploidy (69, XXY) in a new-born infant. A new syndrome in man ?
Abstract. Scand. J. Clin. Lab. Invest., 1970, 25, suppl. 113, p.60.
- 70.- LEISTI J.
1972, communication personnelle.
- 71.- LEJEUNE J., SALMON C., BERGER R., RETHORE M.O., ROSSIER A.,
JOB J.
Chimère 46, XX / 69, XXY.
Annales de Génétique 1967, 10, n° 4, pp. 188-192.
- 72.- LERIDON H., BOUÉ J.G.
La mortalité intra-utérine d'origine chromosomique.
Population 1971, n° 1, janvier-février, pp. 113-138.
- 73.- MAGNIN P., NOËL G., GABRIEL H., THOULON J.M., TREMEAU B.
La môle embryonnée.
Rev. Franç. Gynec. & Obst. 1964, 59, n° 2, pp. 105-121.
- 74.- MAKINO S., SASAKI M.S., FUKUSCHIMA T.
Triploid chromosome constitution in human chorionic lesions.
Lancet, 1964, 2, pp. 1273-1275.

- 75.- MARQUEZ-MONTER H.
The superfemale mole.
Lancet, 1962, 2, p. 202.
- 76.- MAUVAIS-JARVIS P.
Métabolisme et actions physiologiques des hormones mâles.
dans : Biologie générale, fascicule C. 1 volume.
L'Expansion Scientifique Française, Paris, 1971.
- 77.- MITTWOCH U., ATKINS N.B., ELLIS J.R.
Barr bodies in triploid cells.
Cytogenetics 1963, 2, pp. 323-350.
- 78.- MITTWOCH U.
Nuclear sizes in a human diploid/triploid cell culture.
Nature 1968, 219, pp. 1074-1076.
- 79.- MITTWOCH U.
How does the 'Y' chromosome affect gonadal differentiation ?
Phil. Trans. Roy. Soc. Lond. B, 1970, 259, pp. 113-117.
- 80.- MITTWOCH U.
1972, communication personnelle.
- 81.- MOORE K.L.
The sex chromatin.
1 volume, W.B. Saunders, London, 1966.
- 82.- NIEBUHR E., SPARREVOHN S., HENNINGSEN K., MIKKELSEN M.
A case of liveborn triploidy (69, XXX).
Acta Paediat. Scand. 1972, 61, pp. 203-208.
- 83.- NIEMI M., IKONEN M., HERVONEN A.
Histochemistry and fine structure of the interstitial tissue
in the human foetal testis.
in : Endocrinology of the testis, Ciba Foundation colloquia on
Endocrinology, 1967, 16, P. 31.
- 84.- OHNO S.
Chromosomes sexuels et gènes liés au sexe.
1 volume, Gauthiers-Villars, Paris, 1969.
- 85.- OHNO S.
Simplicity of Mammalian regulatory systems inferred by single
gene determination of sex phenotypes.
Nature, 1971, 234, pp. 134-137.
- 86.- PAPIERNIK-BERKHAEUER M.E.
Enfant triploïde à terme et thérapeutique hormonale.
Bull. Feder. Soc. Gynec. Obstet. Franç. 1968, 20, pp. 248-250.

- 87.- PATERSON W.G., SMART G.E., BAIN A.D.
Two cases of hydatidiform degeneration of the placenta with foetal abnormality and triploid chromosome constitution.
J. Obst. Gynaec. Brit. Cwlth. 1971, 78, pp. 136-142.
- 88.- PENROSE L.S., DELHANTY J.D.A.
Triploid cell cultures from a macerated foetus.
Lancet 1961, 1, pp. 1261-1262.
- 89.- PENROSE L.S.
Dermatoglyphs in human polyploidy.
J. Med. Genet. 1968, 5, pp. 1-3.
- 90.- PENROSE L.S., LOESCH D.
Topological classification of palmar Dermatoglyphs.
J. Ment. Defic. Res., 1970, 14, pp. 111-121.
- 91.- PENROSE L.S., LOESCH D.
Comparative study of sole patterns in chromosomal abnormalities.
J. Ment. Defic. Res., 1970, 14, pp. 129-140.
- 92.- PENROSE L.S.
1972, communication personnelle.
- 93.- PHILIPPE E., BOUÉ J.G.
Le placenta des aberrations chromosomiques létales.
Ann. Anat. Path. 1969, 14, n° 3, pp. 249-266.
- 94.- PHILIPPE E., BOUÉ J.G.
Placenta et aberrations chromosomiques au cours des avortements spontanés.
La Presse Médicale 1970, 78, n° 14, pp. 641-646.
- 95.- PRATS J., SARRET E., MORAGAS A., MARTIN C.
Triploid live full term infant.
Helvet. Paediat. Acta, 1971, 2, pp. 164-171.
- 96.- ROBERT M., LAURENT C.
Etapes et déterminisme de la différenciation sexuelle chez l'homme.
Cahiers Méd. Lyonnais 1969, 45, n° 16, pp. 1753-1766.
- 97.- ROBERT M., LAURENT C.
Sexe chromatinien. Sexe chromosomique.
Cahiers Méd. Lyonnais 1969, 45, n° 16, pp. 1769-1776.
- 98.- SACREZ R., CLAVERT J., WILLARD D., RUMPLER Y., M'BEDE J., MEYER R., KORN R.
La triploïdie chez l'enfant.
Pédiatrie, 1967, 22, n° 3, pp. 267-275.

- 99.- SCHINDLER A.M., MIKAMO K.
Triploidy in man.
Cytogenetics 1970, 9, pp. 116-130.
- 100.- SCHMICKEL R.D., SILVERMAN E.M., FLOY A.D., PAYNE F.E., POOLEY J.M.,
BECK M.L.
A live born infant with 69 chromosomes.
J. of Pediatrics 1971, 79, n° 1, pp. 97-103.
- 101.- SCHMID W., VISCHER D.
A malformed boy with double aneuploidy and diploid-triploid mosaicism.
Cytogenetics 1967, 6, pp. 145-155.
- 102.- SERINGE P.
Physiologie de la différenciation sexuelle.
La Revue de Médecine 1966, 7, n° 20, pp. 1019-1033.
- 103.- TARKKANEN A., MERENMIES L., RAPOLA J.
Ocular pathology in Triploidy 69, XXY.
Ophtalmologica 1971, 163, pp. 90-97.
- 104.- TESCHER M., ENGELMANN P.
Les placentas pathologiques.
Rev. Prat. 1972, 22, n° 7, pp. 1029-1042.
- 105.- TURPIN J.C.
Conséquences biochimiques endocriniennes des aberrations gonosomiques.
La Revue de Pédiatrie 1970, 6, n° 4, pp. 211-232.
- 106.- VAGO T., LUPO L.
Eclampsia and hydatidiform mole with a co-existent foetus.
J. Obst. Gynaec. Brit. Cwlth. 1969, 76, pp. 755-756.
- 107.- VAN DEN BERGHE H., VERRESEN H.
Triploid-diploid mosaicism in the lymphocytes of a liveborn child with multiple malformations.
Humangenetik 1970, 11, pp. 18-21.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	1
Chapitre I : OBSERVATION PERSONNELLE	3
I - Antécédents	3
II - Description clinique	4
III- Examens complémentaires	16
IV - Bilan biologique de l'hypoglycémie	25
<i>Résumé</i>	39
Chapitre II : OBSERVATIONS DE LA LITTERATURE	41
I - Les observations de triploïdie en mosaïque	41
II - Les observations de triploïdie complète ...	83
Chapitre III : ESSAI DE DESCRIPTION DE LA TRIPLOIDIE	129
I - Description de la triploïdie complète	129
<i>Résumé</i>	144
II - Essai de description de la triploïdie en mo-	
saïque	145
<i>Résumé</i>	157
Chapitre IV : DIFFERENTS ASPECTS DE LA TRIPLOIDIE	159
I - Bilan des différentes recherches cytogéné-	
tiques dans la triploïdie	159
<i>Résumé</i>	162
II - Essai d'explication de la triploïdie	163
<i>Résumé</i>	173
Chapitre V : ESSAI D'EXPLICATION DU PSEUDO-HERMAPHRODISME	
MALE DE LA TRIPLOIDIE	175
I - Rappel sur le mécanisme de la différencia-	
tion sexuelle normale	176
II - Essai d'explication du pseudo-hermaphrodis-	
me mâle	182
<i>Résumé</i>	190
Chapitre VI : LE PLACENTA DE LA TRIPLOIDIE	193
<i>Résumé</i>	199
CONCLUSIONS	201
BIBLIOGRAPHIE	207

